GLUCOSTEROIDALER METABOLISMUS BEI HYPERTHERMIE

UNTERSUCHUNGEN IM ÜBERWÄRMUNGSBAD

Wolfgang Stöckle

Diss. Frankfurt am Main
1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Zentrum der Inneren Medizin
Abteilung für Physikalisch-Diätetische Therapie
(Leiter: Prof. Dr. K. Pirlet)

GLUCOSTEROIDALER METABOLISMUS BEI HYPERTHERMIE
UNTERSUCHUNGEN IM ÜBERWÄRMUNGSBAD

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereiches Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang Stöckle
aus Neustadt(Weinstraße)

Frankfurt am Main 1983

Dekan:	Prof. Dr. med. H.J. Müller
Referent:	Priv. Doz. Dr. med. M. Bühring
Korreferent:	Prof. Dr.-Ing. L. Träger

Tag der mündlichen Prüfung: 4.11.1983

Druck: Dipa - Druck, 6000 Frankfurt, Tel. 55 61 88

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0020

Inhaltsverzeichnis

Einleitung 1

Versuchsanordnung 3

Ergebnisse 10

Diskussion 33

Literaturverzeichnis 53

Einleitung

Für das subjektive Erleben stellt eine Hyperthermie in Wasser mit einem Anstieg der Körpertemperatur um ca. 1,5°C eine erhebliche Streßbelastung dar (14, 19, 66). Bei gesunden Versuchspersonen kam es in unserer Arbeitsgruppe häufig zu einem Gefühl allgemeiner Bedrängung, Unruhe, nervöser Erregtheit und auch motorischen Agitationen.

Als eine Steigerung solcher Beschwerden beschreibt Leithead (51) Desorientierungen, Manien, Delirien, unkontrollierte Bewegungen bis hin zu generalisierten, epileptoiden Krämpfen. Neymann (62) berichtet über Angstgefühle, allgemeine Erregung und Luftnot, wenn die Körpertemperatur etwa 39°C erreicht. Bei einer weiteren Hyperthermie komme es zu deliranten und psychotischen Zuständen.

Die Bestimmung endokrinologischer Streßparameter (STH, Prolactin) zeigte unter diesen Bedingungen einen deutlichen Anstieg (2, 17, 22).

Immer wieder überraschte es aber, daß beim Menschen plasmatische Cortisolspiegel (7, 24, 38, 48, 74) oder die Konzentrationen umfassender steroidaler Hormongruppen (4, 52, 9o) unter Hyperthermie mit einem Anstieg der Körpertemperatur um ca. 1,5°C unverändert bleiben oder im Gegenteil sogar rückläufig sind. Wird das hypophysäre adrenocorticoidale System unter den besonderen Bedingungen eines thermischen Stresses nicht mitaktiviert?

Fehlende Cortisolanstiege sind auch insofern überraschend, als daß zahlreiche klinische und laborchemische Befunde auf eine erhöhte biologische Aktivität glucocorticoidaler Hormone hinweisen (ausführliche Literatur bei Schmidt; 1975).

UNIV. LIBRARY BIEL

Unter den Bedingungen des von uns genutzten Überwärmungsbades kommt es zu einer signifikanten Eosinopenie (17) und zu einer T-Lymphopenie (14).

Denkbar wäre eine Beschleunigung biochemischer Reaktionen für den Cortisolmetabolismus bei erhöhter Körpertemperatur. Damit ergäbe sich die Möglichkeit, die bisherige Diskrepanz zwischen plasmatischen Meßwerten und erhöhter biologischer Aktivität, sowie theoretischen Erwartungen im Sinne des Streßmodells von Selye (195o) erklären zu können. Es stellt sich die Frage nach dem Stoffwechsel von Cortisol unter Hyperthermie. Neuere laborchemische Methoden machen es inzwischen möglich, einzelne Metabolite dieses Hormones im Urin exakt zu bestimmen (Will et al., 1977).

In der vorliegenden Arbeit berichten wir noch einmal über das Verhalten plasmatischer Cortisolspiegel bei Hyperthermie und wir untersuchen außerdem die Exkretion der Metaboliten Tetrahydrocortisol (THF) und Tetrahydrocortison (THE), sowie der 17-Ketosteroide.

Versuchsanordnung

Als Versuchspersonen dienten 12 gesunde Männer. Sie wurden über die Fragestellung der Untersuchung und über die Methodik sorgfältig informiert, ehe sie sich freiwillig zur Verfügung stellten. Nähere Angaben zu den Probanten finden sich in Tab. 1.

Ab dem Vorabend vor den Untersuchungsterminen mußten sie einige Verhaltensregeln einhalten. Diese bezogen sich auf eine normale bis eher reduzierte körperliche Aktivität, normaler Schlafdauer, sexuelle Karenz und Abstinenz von Kaffee, Tee, Nikotin und Alkohol. An beiden Versuchstagen kamen sie mit öffentlichen oder privaten Verkehrsmitteln zur Untersuchung.

Jede Versuchsperson wurde zweimal untersucht: In randomisierter Reihenfolge nahmen wir einmal ein Überwärmungsbad und einmal ein Bad bei indifferenter Wassertemperatur vor.

Der zeitliche Ablauf der Untersuchungen gliederte sich wie folgt: Der Versuchsbeginn lag um etwa 7 Uhr morgens (Min. -15o), Abb.1 zeigt schematisiert den zeitlichen Versuchsablauf. Die Vorbereitungen und die Ruhephasen fanden auf einer bequemen Liege im Nachbarzimmer des Baderaumes statt. Zu Beginn der Vorbereitungen wurden Elektroden für die Registrierung des EKG am Thorax befestigt, es wurde ein Temperaturfühler in das Rektum bis ca. 1o cm zentral des Schließmuskels eingeführt, unter Lokalanästhesie wurde ein Plastikkatheder in eine vena cubiti gelegt.

Nach 3o Min. (Min. -12o) wurde die Versuchsperson aufgefordert, die Blase möglichst vollständig zu entleeren,

	Alter (Jahre)	Körpergröße (cm)	Gewicht (kg)
Koll +2°C			
VP 1	27	178	64
VP 2	22	178	65
VP 3	27	176	70
VP 4	28	176	59
VP 5	23	165	61
VP 6	38	176	75
$\bar{x}$	27,6	174,2	66,0
s	6,34	5,21	6,61
Koll +3°C			
VP 1	25	183	75
VP 2	30	177	68
VP 3	28	189	78
VP 4	27	187	80
VP 5	28	180	74
VP 6	28	174	75
$\bar{x}$	28,2	181,4	75,0
s	1,09	6,42	4,58

Tab. 1: Alter, Körpergröße und Gewicht der Versuchspersonen.

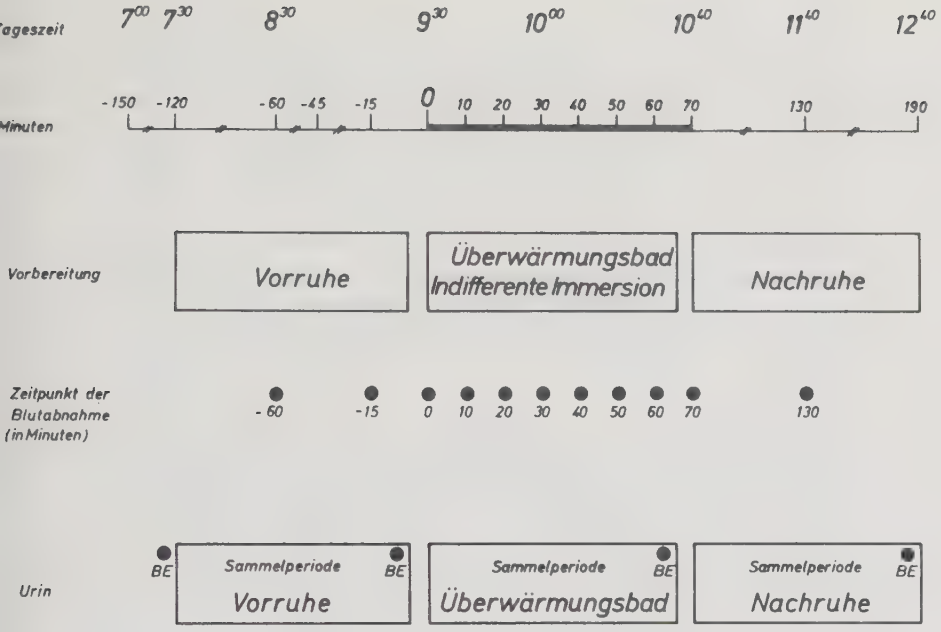

Abb. 1: Zeitlicher Ablauf der Versuche mit hyperthermer bzw. mit indifferenter Immersion. Markierung der blutchemischen Untersuchungen und der Sammelperioden für Urin. Einzelheiten im Text. BE = Blasenentlehrung.

dieser Urin wurde verworfen. Vor Beginn der Hyperthermie (Min. -1), sofort nach Beendigung der Hyperthermie (Min.7o) und nach Beendigung der Nachruhe (Min. 19o) wurde wiederum die Blase jeweils vollständig entleert, die Urinmenge gemessen und für chemische Analysen eingefroren.

Während der Vorruhe und während der Nachruhe lagen die Versuchspersonen in entspannter Lage mit individuell wählbarer Abwinkelung des Kopfteiles und Bedeckung mit Frotteetüchern. Sie waren von Umweltreizen weitestgehend abgeschirmt.

Die Überwärmungen erfolgten nach zwei unterschiedlichen Methoden: Sechs Personen wurden einer mäßiggradigen (diese Gruppe wird in den folgenden Texten und Abbildungen als "Koll +2°C" bezeichnet), sechs Personen einer stärkeren Überwärmung unterworfen (entspricht "Koll +3°C").

Den Ablauf der Überwärmungsbäder zeigt Abb.2: Bei beiden Versuchsdurchgängen wählten wir eine anfängliche Wassertemperatur von 37°C. Nachdem die Person in der Wanne eingetaucht war, wurde die Wassertemperatur innerhalb von 9o Sek. bei "Koll +2°C" bis 2°C über die für jede Versuchsperson einzeln bestimmte Rektaltemperatur angehoben. Bei dem Kollektiv "Koll +3°C" lag diese endgültige Wassertemperatur um 3°C über der individuellen Rektaltemperatur (Abb.2). Nach 4o Min. wurde die Wassertemperatur auf einen Wert abgesenkt, der genau 1°C unter der momentanen Rektaltemperatur lag. Eine zweite Absenkung erfolgte in der 6o. Bademinute, und zwar auf einen Wert, der 4°C unter der momentanen Rektaltemperatur lag. Die gesamte Badedauer betrug 7o Minuten.

Während des Überwärmungsbades befanden sich die Versuchspersonen in halbsitzender Position, der Wasserspiegel reichte bis über die Schultern. Der Arm mit der einge-

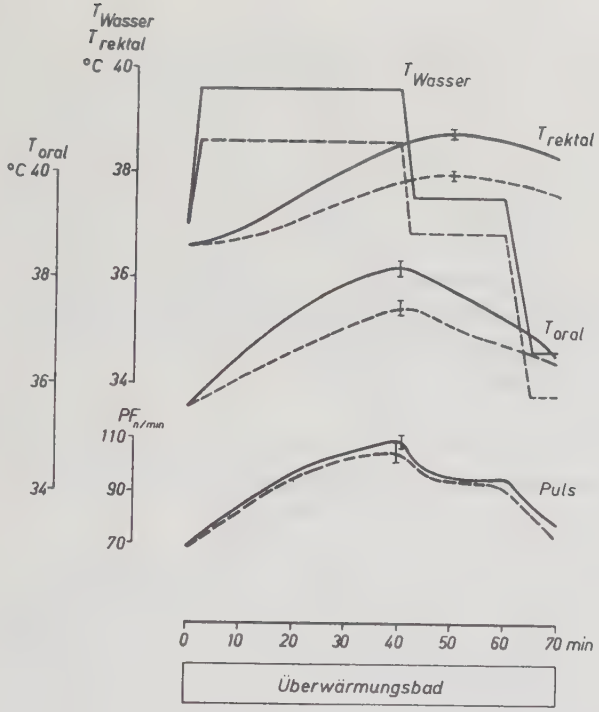

Abb. 2: Wasser-, Rektal- und Oraltemperatur sowie Pulsfreqenz während der Überwärmungsbäder bei 6 Versuchspersonen der Kollektive "Koll +2°C" (---) und "Koll +3°C (——). Die Klammern markieren den Bereich der mittlern Fehler (S.E.M.).

führten Venenkanüle schwamm auf einem Luftreifen, sodaß die regio cubiti gerade nicht eingetaucht war.

Ein Umwälzsystem mit sechs Auslaßdüsen auf einer Längsseite der Wanne sorgte für ständige Turbulenz und gleichmäßige Durchmischung des Badewassers.

Für die Bäder mit indifferenter Temperatur wählten wir eine Wassertemperatur von genau 1°C unter der aktuellen individuellen Oraltemperatur. Auf eine Umwälzung des Wassers wurde dieses Mal verzichtet.

Die Wassertemperatur und die Rektaltemperatur wurden mit einer Monitoranlage der Firma Hellige (Typ 236 ⊛13 o4) und mit speziellen Meßfühlern aufgenommen.

Die Aufnahme des Elektrokardiogramms erfolgte mit einem Elektrokardiographen (Typ: Multiscriptor EK 26 der Firma Hellige). An diesem war ein Frequenzmesser (Nr. 236 ⊛11 o1 Firma Hellige) angeschlossen.

Die Temperaturen und die Pulsfrequenz wurden auf einem Sechs-Kanal-Schreiber (Multipenrecorder, Rikadendi, Typ KA/61) registriert.

Die Bestimmung von Kreatinin erfolgte mit Reagenzien und nach Arbeitsanleitungen der Herstellerfirma in einem Techniconsystem (5).

Die Bestimmung des roten und weißen Blutbildes erfolgte mit einem Coulter-Counter-Modell S (Coulter-Elektronics).

Die Bestimmung des Cortisol, des Prolactin und des STH erfolgte mit radioimmunologischen Methoden in der Abteilung für Endokrinologie (6o, 67, 68). *

Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im Urin erfolgte nach der Methode von Zimmermann (91) im Institut für medizinische Laboruntersuchungen GmbH, Karlsruhe. Zur Probenbestimmung gelangten hier jeweils die gepolten Proben; so setzt sich eine Urinprobe anteilsmäßig aus Einzelproben eines Kollektives einer Sammelperiode zusammen.

---

* An dieser Stelle bedanke ich mich noch einmal sehr bei Herrn Prof. Dr. med. K.Schöffling und seinen Mitarbeitern für diese Untersuchungen in ihren Laboratorien.
Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. Vecsei aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg, der mir freundlicherweise die Erlaubnis erteilte, unter seiner Anleitung den Urin auf die Cortisolmetabolite Tetrahydrocortisol (THF) und Tetrahydrocortison (THE) nach einem dort entwickelten radioimmunologischen Verfahren zu untersuchen (88).

Ergebnisse

Abb.2 zeigt das Verhalten der Rektaltemperatur, der Oraltemperatur und der Pulsfrequenz bei beiden Kollektiven unter Hyperthermie. Genaue Meßwerte werden in Tab.2 aufgeführt. Danach steigt die Rektaltemperatur bei dem Kollektiv "Koll +2°C" um max. 1,33°C, und bei dem Kollektiv "Koll +3°C" um max. 2,11°C. Nach Beendigung der Hyperthermie ist die Rektaltemperatur noch geringgradig erhöht.

Die Pulsfrequenz verhält sich bei beiden Versuchsgruppen sehr ähnlich, das Kollektiv "Koll +2°C" erreicht eine max. Pulsfrequenz von 1o5,o Schlägen, das Kollektiv "Koll +3°C" erreicht eine max. Pulsfrequenz von 1o4,3 Schlägen pro Minute.

Im subjektiven Erleben wurde die geringer ausgeprägte Hyperthermie von allen Versuchspersonen gut toleriert, während der stärkeren Überwärmung klagten einige Versuchspersonen über erhebliche subjektive Beschwerden im Sinne eines thermischen Dyskomfort (siehe Einleitung). Erscheinungen eines Hyperventilationssyndromes beobachteten wir nicht.

Abb.3a und b zeigen das Verhalten plasmatischer Konzentrationen von Cortison, Prolactin und STH unter Hyperthermie. Genaue Meßwerte werden in Tab.3 aufgeführt. Bei beiden Kollektiven steigt das STH deutlich an, ein signifikanter Anstieg von Plasmacortison und Prolactin kann nur bei der stärker überwärmten Gruppe "Koll +3°C" beobachtet werden. Abb.3c zeigt die Einzelverläufe für Plasmacortisol jeder einzelnen Versuchsperson während der Hyperthermie des Kollektives "Koll +3°C".

	Hyperthermie Beginn=0 Min		Hyperthermie Maximalwert		Zeitpunkt des Maximalwertes	Anstieg (absolut)	t-Wert
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s			
T_{rektal} (°C)							
Koll +2°C	36,61	0,27	37,94	0,30	50. Min.	+1,33	24,8
Koll +3°C	36,76	0,17	38,88	0,19	50. Min.	+2,11	84,9
T_{oral} (°C)							
Koll +2°C	35,57	0,39	37,41	0,51	40. Min.	+1,84	25,9
Koll +3°C	35,75	0,25	38,36	0,17	40. Min.	+2,61	23,0
Puls (min^{-1})							
Koll +2°C	68,7	4,8	105,0	11,1	40. Min.	+36,3	7,56
Koll +3°C	64,2	7,2	104,3	2,6	40. Min.	+40,1	10,50

Tab. 2: Zahlenangaben zu Abb. 2. Mittelwert und Standardabweichung der Rektaltemperatur, Oraltemperatur und der Pulsfrequenz bei beiden Kollektiven (jeweils n = 6). Statistische Überprüfung mit dem verbundenen t-Test.

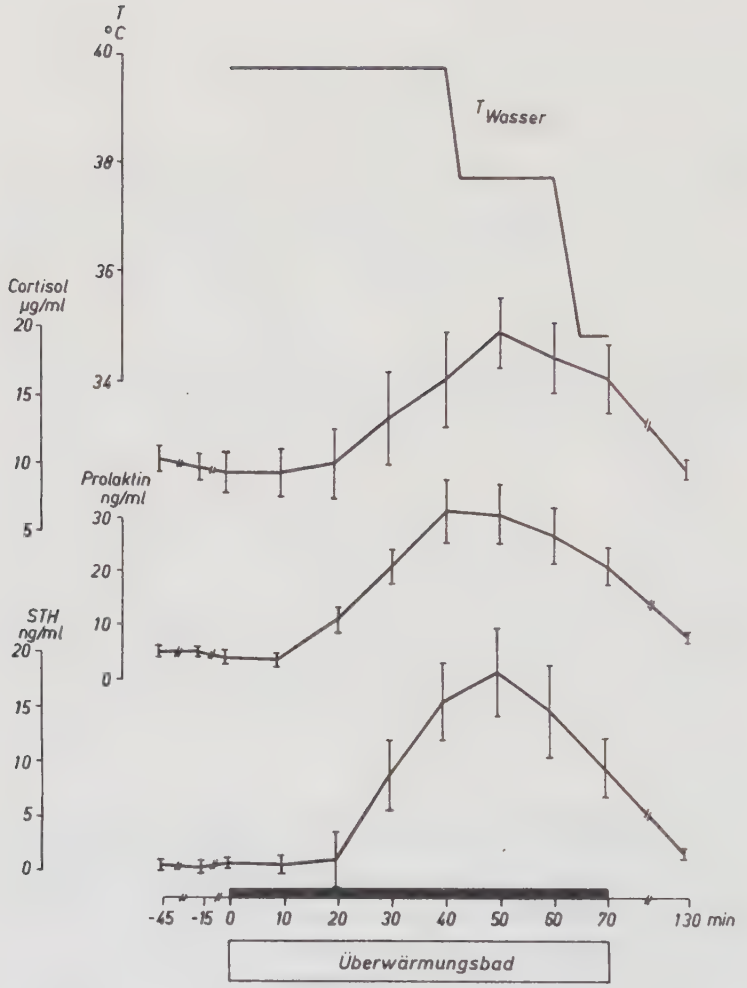

Abb. 3a: Plasmatische Cortisol-, Prolaktin und STH-Spiegel während eines Überwärmungsbades (T_{Wasser}) bei den Versuchspersonen des Kollektives, "Koll +3°C". Die Klammern markieren den Bereich des mittleren Fehlers (S.E.M.).

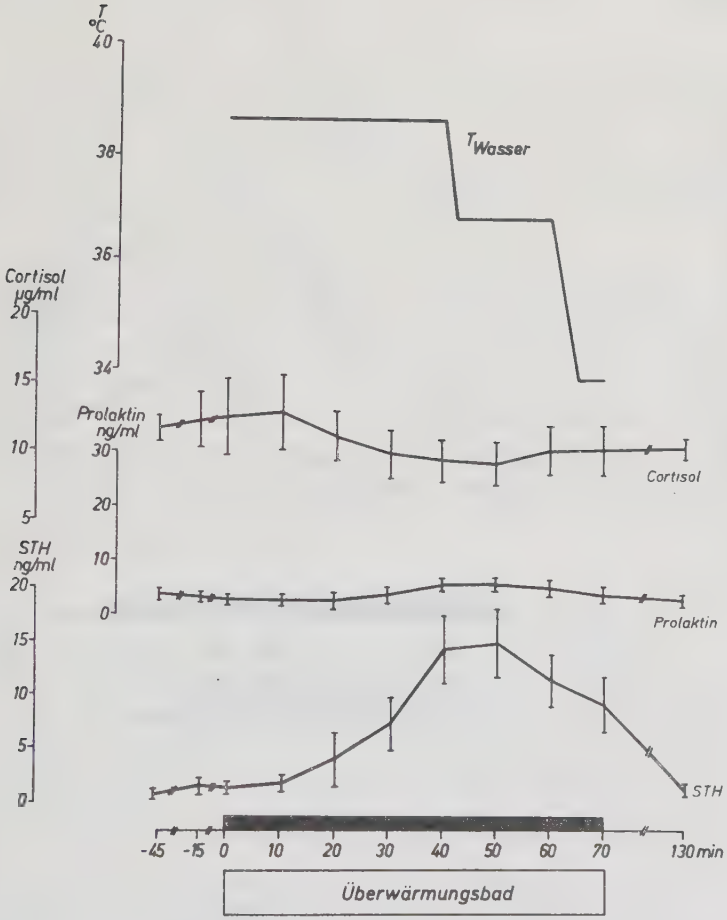

Abb. 3b: Plasmatische Cortisol-, Prolaktin-, und STH-Spiegel während eines Überwärmungsbades (T_{Wasser}) bei den Versuchspersonen des Kollektives "Koll $+2^{o}C$" . Die Klammern markieren den Bereich des mittlern Fehlers (S.E.M.). Im Gegensatz zu dem stärker überwärmten Kollektiv "Koll $+3^{o}C$" bleiben die Cortisol- und Prolaktin-Spiegel unverändert.

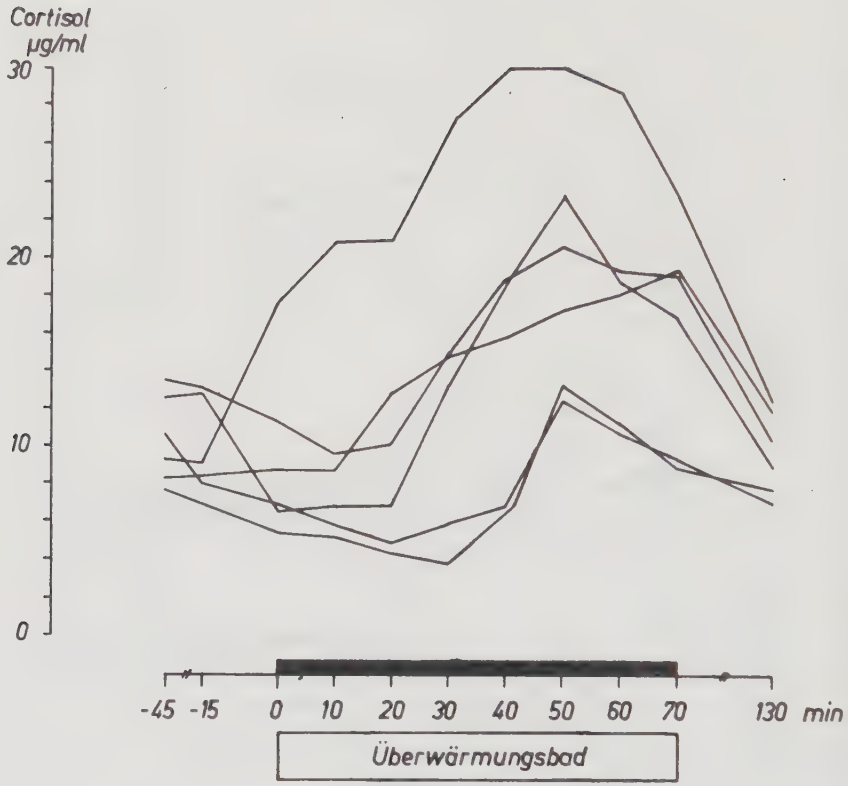

Abb. 3c: (Ergänzung zu Abb. 3a) Individuelle plasmatische Cortisolspiegel bei den Versuchspersonen des Kollektives "Koll +3°C".

Bei der geringer überwärmten Gruppe nehmen plasmatische Cortisol-Spiegel eher ab.

Bei indifferenter Immersion ändern sich diese Hormonkonzentrationen nicht signifikant (Tab.3), auf eine gesonderte graphische Darstellung haben wir verzichtet (in Abb.1oa+b sind unter anderem die Einzelverläufe der plasmatischen Cortisolspiegel während des indifferenten Bades dargestellt).

Abb.4-7 demonstrieren das Verhalten der aus dem Urin bestimmten Meßwerte. Die Maßstäbe auf der y-Achse wurden in jeder Abbildung unterschiedlich gewählt, sodaß die Urinkonzentrationen während der Vorruhe die gleichen Höhen erreichen. Damit kann das weitere Verhalten während der Hyperthermie und während der Nachruhe besser anschaulich gemacht werden. Genaue Zahlenangaben finden sich in Tab.4. Die mittleren Urinkonzentrationen wurden nach der Mischungsregel bestimmt:

$$\bar{x} = \frac{a \cdot A + b \cdot B + \ldots + n \cdot N}{a + b + \ldots + n}$$

$\bar{x}$ bedeutet die neu zu berechnende mittlere Konzentration aus den Volumina a, b bis n und den entsprechenden Konzentrationswerten A, B bis N. Allerdings können mit dieser Methode für den Mittelwert keine Streumaße angegeben werden.

Zunächst einmal besteht bei jeder Versuchsgruppe eine positive diuretische Reaktion während des Bades. Diese ist bei indifferenter Immersion ausgeprägter als während der gleichzeitigen Überwärmung. In Abhängigkeit von der positiven diuretischen Reaktion nimmt die Kreatininkonzentration im Urin ab, damit ist die Kreatininclearance in etwa unverändert. Abb.8 zeigt das individuelle Verhalten der Kreatininclearance für jede Versuchsperson einzeln, signifikante Veränderungen ergeben sich nicht.

Entnahmezeitpunkt (Abb.1)	Kollektiv	Vorruhe $\bar{x}$ -15.Min	s	Bad $\bar{x}$ 50.Min	s	Anstieg	t-Wert	Nachruhe $\bar{x}$ 130.Min	s
Cortisol (ug/100 ml)									
Überwärmung	Koll +2°C	12,26	5.14	9,26	3,29	-3,00	1,85	13,15	8,01
	Koll +3°C	9,70	2,62	19,57	6,82	+9,87	4,01	9,63	2,34
Indifferente Immersion	Koll +2°C	12,57	4,20	9,87	2,51	-2,70	1,16	10,50	4,40
	Koll +3°C	10,23	4,46	8,28	3,97	-1,95	1,85	11,30	5,10
Prolactin (ng/ml)									
Überwärmung	Koll +2°C	3,25	1,46	5,75	3,18	+2,50	1,66	3,12	1,38
	Koll +3°C	4,70	2,76	30,53	14,00	+25,83	4,20	7,22	2,59
Indifferente Immersion	Koll +2°C	3,94	2,58	2,77	1,67	-1,17	2,64	2,55	2,02
	Koll +3°C	5,40	3,67	5,02	3,22	-0,38	0,54	5,86	3,68
STH (ng/ml)									
Überwärmung	Koll +2°C	1,58	2,15	14,86	7,93	+13,28	4,76	1,25	0,76
	Koll +3°C	0,25	0,01	18,16	10,74	+17,91	4,09	1,46	0,93
Indifferente Immersion	Koll +2°C	2,38	1,26	2,71	2,74	+0,33	0,36	1,50	1,76
	Koll +3°C	1,25	0,77	1,04	0,71	-0,21	0,56	2,25	1,75

Tab. 3: Zahlenangaben zu Abb. 3a und 3b beider Kollektive sowie entsprechende Meßwerte bei indifferenter Immersion. Mittelwerte und Standardabweichung plasmatischer Cortisol-, Prolactin- und STH- Spiegel (jeweils n=6). Angabe der Veränderung des Badewertes gegenüber der Vorruhe. Statistische Überprüfung mit dem verbundenen t-Test.

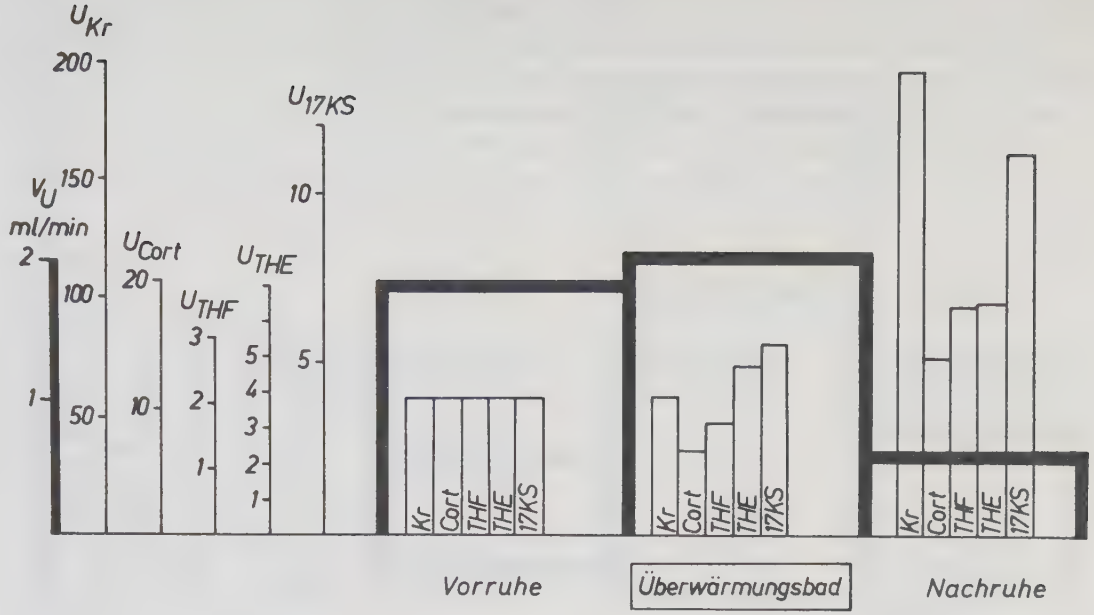

Abb. 4: Diuretische Reaktion (V_U) und Urinkonzentrationen von Kreatinin (U_{Kr}), Cortisol (U_{Cort}), Tetrahydrocortisol (U_{THF}), Tetrahydrocortison (U_{THE}) und der 17-Ketosteroide ($U_{17\ KS}$) bei 6 Versuchspersonen des Kollektives "Koll +2°C", im Zusammenhang mit einer Hyperthermie im Wasser. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Dimensionsangaben weggelassen. Genaue Zahlenangaben in Tab.4.

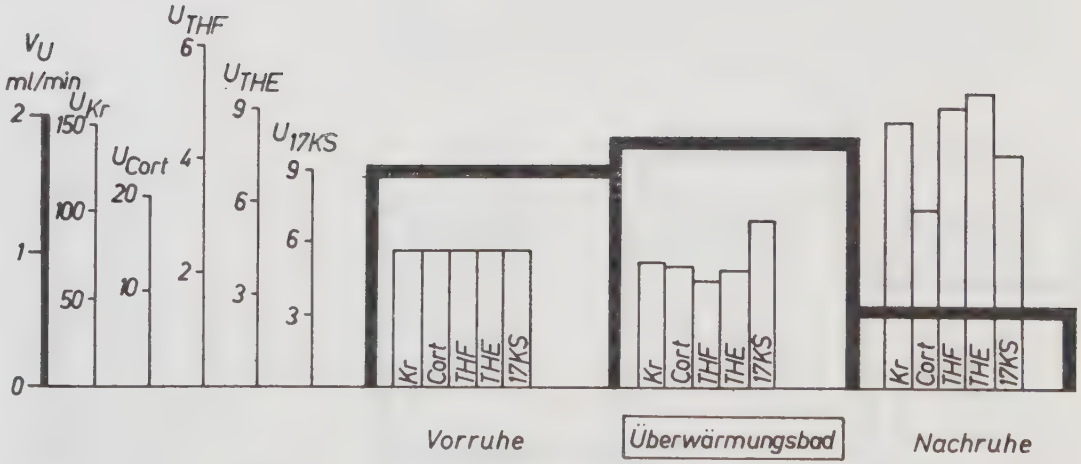

Abb. 5: Diuretische Reaktion (V_U) und Urinkonzentrationen von Kreatinin (U_{Kr}), Cortisol (U_{Cort}), Tetrahydrocortisol (U_{THF}), Tetrahydrocortison (U_{THE}) und der 17-Ketosteroide ($U_{17\ KS}$) bei 6 Versuchspersonen des Kollektives "Koll +3°C", im Zusammenhang mit einer Hyperthermie im Wasser. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Dimensionsangaben weggelassen. Genaue Zahlenangaben in Tab. 4.

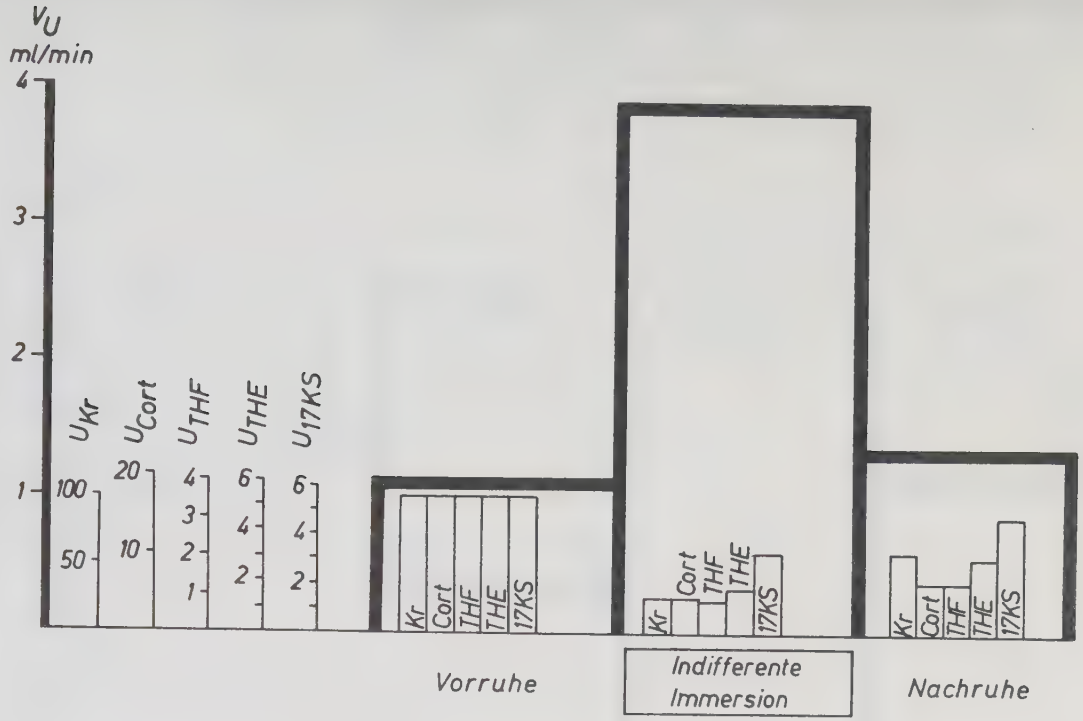

Abb. 6: Diuretische Reaktion (V_U) und Urinkonzentrationen von Kreatinin (U_{Kr}), Cortisol (U_{Cort}), Tetrahydrocortisol (U_{THF}), Tetrahydrocortison (U_{THE}) und der 17-Ketosteroide ($U_{17\ KS}$) bei 6 Versuchspersonen des Kollektives "Koll +2°C", im Zusammenhang mit einer indifferenten Immersion im Wasser. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Dimensionsangaben weggelassen. Genaue Zahlenangaben in Tab. 4.

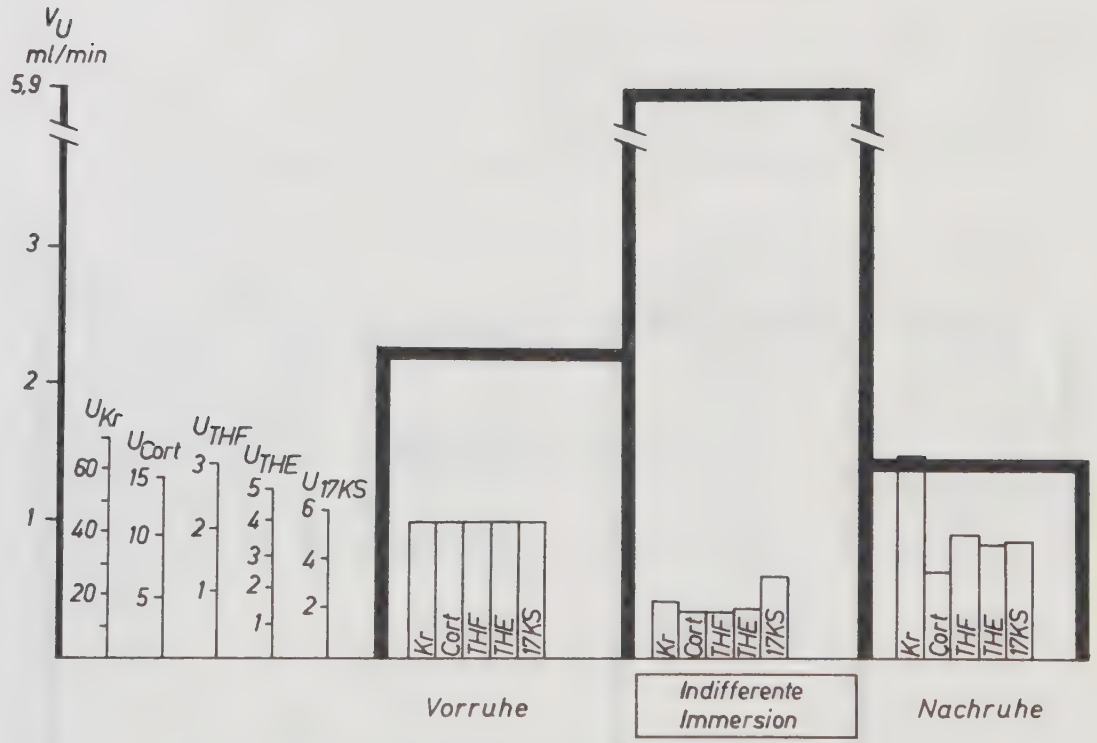

Abb. 7: Diuretische Reaktion (V_U) und Urinkonzentrationen von Kreatinin (U_{Kr}), Cortisol (U_{Cort}), Tetrahydrocortisol (U_{THF}), Tetrahydrocortison (U_{THE}) und der 17-Ketosteroide ($U_{17\ KS}$) bei 6 Versuchspersonen des Kollektives "Koll +3°C", im Zusammenhang mit einer indifferenten Immersion im Wasser. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden die Dimensionsangaben weggelassen. Genaue Zahlenangaben in Tab. 4.

		Vorruhe	Hyper-thermie	Anstieg	Nachruhe	Anstieg
		$\bar{x}$	$\bar{x}$	(in %)	$\bar{x}$	(in %)
U_{Krea} (mg/100ml)						
Überwärmung	Koll +2°C	57,5	58,1	+ 4,3	195,8	+227,0
	Koll +3°C	76,2	67,9	-10,9	141,8	+108,8
Indifferente Immersion	Koll +2°C	100,7	27,0	-73,2	59,7	+121,0
	Koll +3°C	43,6	18,6	-57,4	64,9	+248,9
$U_{Cortisol}$ (/ug/100ml)						
Überwärmung	Koll +2°C	10,8	6,7	-37,6	13,9	+106,9
	Koll +3°C	14,5	12,8	-12,2	17,3	+ 35,4
Indifferente Immersion	Koll +2°C	17,3	4,6	-73,2	6,7	+ 44,8
	Koll +3°C	11,4	3,8	-66,5	7,3	+ 92,6
U_{THF} (/ug/ml)						
Überwärmung	Koll +2°C	2,09	1,73	-17,2	3,51	+102,9
	Koll +3°C	2,49	1,99	-20,1	4,97	+148,7
Indifferente Immersion	Koll +2°C	3,56	0,84	-76,4	1.38	+ 64,3
	Koll +3°C	2,11	0,70	-66,8	1,94	+177,1
U_{THE} (/ug/ml)						
Überwärmung	Koll +2°C	3,83	4,77	+24,5	6.48	+ 53,8
	Koll +3°C	4,30	3.63	-15,6	8.73	+140,5
Indifferente Immersion	Koll +2°C	5,31	1.68	-68,4	3,00	+ 78.6
	Koll +3°C	4,03	1.49	-63,0	3,35	+124,8
$U_{17\ KS}$ (ng/ml)						
Überwärmung	Koll +2°C	4,0	5,6	+40,0	11,2	+100,0
	Koll +3°C	8,4	6,4	-23,8	8,8	+ 37,5
Indifferente Immersion	Koll +2°C Koll +3°C	5,6	3,4	-39,3	4,8	+ 41,2

Tab. 4: Zahlenangaben zu Abb. 4 bis 7 beider Kollektive während des Überwärmungsbad sowie entsprechende Meßwerte bei indifferenter Immersion.
Die Mittelwerte der Urinkonzentrationen von Kreatinin, Cortisol, THF, THE und 17 Ketosteroide wurden nach der Mischungsregel ermittelt (s.Text).

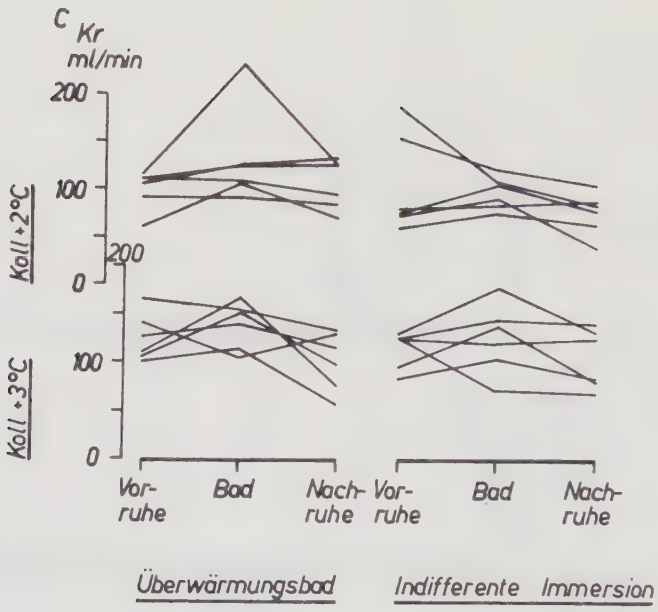

Abb. 8: Individuelles Verhalten der Kreatininclearance (C_{Kr}) bei beiden Kollektiven während des Überwärmungsbades bzw. bei den selben Versuchspersonen mit indifferenter Immersion.

Weiterhin haben wir bei jeder Versuchsperson aus den Größen Urinfluß und Urinkonzentration die Exkretionswerte von Cortisol, THF und THE berechnet (Mittelwerte in Tab.5, graphische Darstellung in Abb.9).

Danach ergibt sich kaum ein Unterschied der Meßwerte zwischen Überwärmungsbad und indifferenter Immersion. In beiden Fällen ist der Vorruhewert am größten, während des Bades fällt die Exkretion ab, in der Nachruhe wurden die niedrigsten Meßwerte ermittelt. Hiervon zwei Ausnahmen: die Exkretion von Cortisol während der Hyperthermie beim Kollektiv "Koll +3°C" ist größer als der Vorruhewert, ebenso die Ausscheidung von THE während der Überwärmung beim Kollektiv "Koll +2°C". Wegen der geringen Fallzahl wurde auf eine statistische Bearbeitung dieser Zahlen verzichtet. Aus diesen Gründen sind in Abb. 1oa und b die Einzelverläufe für jede Versuchsperson gesondert dargestellt, somit kann man sich ein Bild über die doch zum Teil erheblichen individuellen Schwankungen machen. Es wird deutlich, daß die vermehrte THE-Exkretion beim "Koll +2°C" nur durch das besondere Verhalten der Vp 5 erklärt werden kann.

In den Abb. 11a - c haben wir die Exkretionswerte für Cortisol, THF und THE miteinander korreliert. Es ist in jedem Fall eine deutliche positive Beziehung zwischen den einzelnen endokrinen Parametern zu erkennen. Bei einem Vergleich des Verhältnisses zwischen THF und THE Exkretion in der Vorruhe und während der Hyperthermie (Abb.11c) ergibt sich kein deutlicher Unterschied für den Regressionswinkel. Damit ändert sich der Metabolismus des Cortisols unter Hyperthermie offensichtlich nicht.

Abb.12 zeigt das Verhalten hämatologischer Parameter während der Hyperthermie und bei indifferenter Immersion. Während der Überwärmung kommt es zu einer geringgradigen Hämokonzentration, bei indifferenter Immersion nimmt der Hämatokrit geringgradig ab. Genaue Meßwerte werden in Tab.6 aufgeführt.

		Vorruhe		Bad		Anstieg (absolut)	t-Wert	Nachruhe		Anstieg (absolut)	t-Wert
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s			$\bar{x}$	s		
V_U (ml/min)											
Überwärmung	Koll +2°C	1,85	0,99	2,35	1,84	+0,50	1,01	0,62	0,26	-1,73	2,33
	Koll +3°C	1,50	1,45	1,84	1,18	+0,34	1,69	0,68	0,39	-1,16	2,60
Indifferente Immersion	Koll +2°C	1,13	0,37	3,89	1,30	+2,76	5,40	1,36	0,54	-2,53	3,54
	Koll +3°C	2,28	1,62	5,98	2,88	+3,70	3,45	1,44	0,88	-4,54	4,41
C_{Kr} (ml/min)											
Überwärmung	Koll +2°C	101	22,2	132	49,8	+31	1,69	108	25,5	-24	1,41
	Koll +3°C	125	25,0	139	23,9	+14	0,99	104	28,3	-35	2,16
Indifferente Immersion	Koll +2°C	105	51,1	100	16,7	- 5	0,30	80	22,7	-20	2,71
	Koll +3°C	115	20,0	129	35,9	+14	0,95	108	30,3	-21	2,01
$U_{Cortisol}{}^V$ (ug/min)											
Überwärmung	Koll +2°C	199	14	158	187	-41	1,30	86	57	- 72	0,91
	Koll +3°C	218	119	235	102	+17	0,48	119	9	-116	7,72
Indifferente Immersion	Koll +2°C	196	101	181	59	-15	0,31	92	5	- 89	3,29
	Koll +3°C	258	137	227	190	-31	0,92	105	82	-122	1,25
$U_{THF}{}^V$ (ug/min)											
Überwärmung	Koll +2°C	3,98	1,67	4,06	3,33	+0,80	0,24	2,18	0,73	-1,88	0,89
	Koll +3°C	3,73	1,64	3,67	0,65	-0,60	0,10	3,43	1,86	-0,24	1,48
Indifferente Immersion	Koll +2°C	4,02	1,57	3,27	1,21	-0,75	1,31	1,87	0,48	-1,40	2,96
	Koll +3°C	4,78	2,12	4,20	2,30	-0,58	1,77	2,80	1,39	-1,40	3,60
$U_{THE}{}^V$ (ug/min)											
berwärmung	Koll +2°C	7,08	3,30	11,22	13,42	+4,14	0,80	4,02	1,56	-7,20	1,34
	Koll +3°C	6,45	2,14	6,67	1,94	+0,22	0.57	6,03	4,51	-0,64	0,28
Indifferente Immersion	Koll +2°C	6,01	2,27	6,55	2,03	+0,54	0,76	4,08	1,18	-2,47	3,19
	Koll +3°C	9,16	6,81	8,96	3,19	-0,20	0,08	4,83	1,78	-4,13	4,81
$U_{17KS}{}^V$ (ug/min)											
Überwärmung	Koll +2°C	7,40		13,16		+5,76		6,94		- 6,22	
	Koll +3°C	8,25		11,78		+3,53		5,98		- 5,80	
Indifferente Immersion	Koll +2°C	9,55		16,78		+7,23		6,72		-10,06	
	Koll +3°C										

Tab. 5: Urinfluß (V_U), Kreatininclearance (C_{Kr}), sowie Exkretionswerte von Cortisol ($U_{Cortisol}{}^V$), Tetrahydrocortisol ($U_{THF}{}^V$), Tetrahydrocortison ($U_{THE}{}^V$) und der 17-Ketosteroide ($U_{17KS}{}^V$) beider Kollektive während der Vorruhe, des Bades (Überwärmungsbad und indifferenter Immersion) und der Nachruhe. Graphische Darstellung in Abb. 9 und Abb. 15.

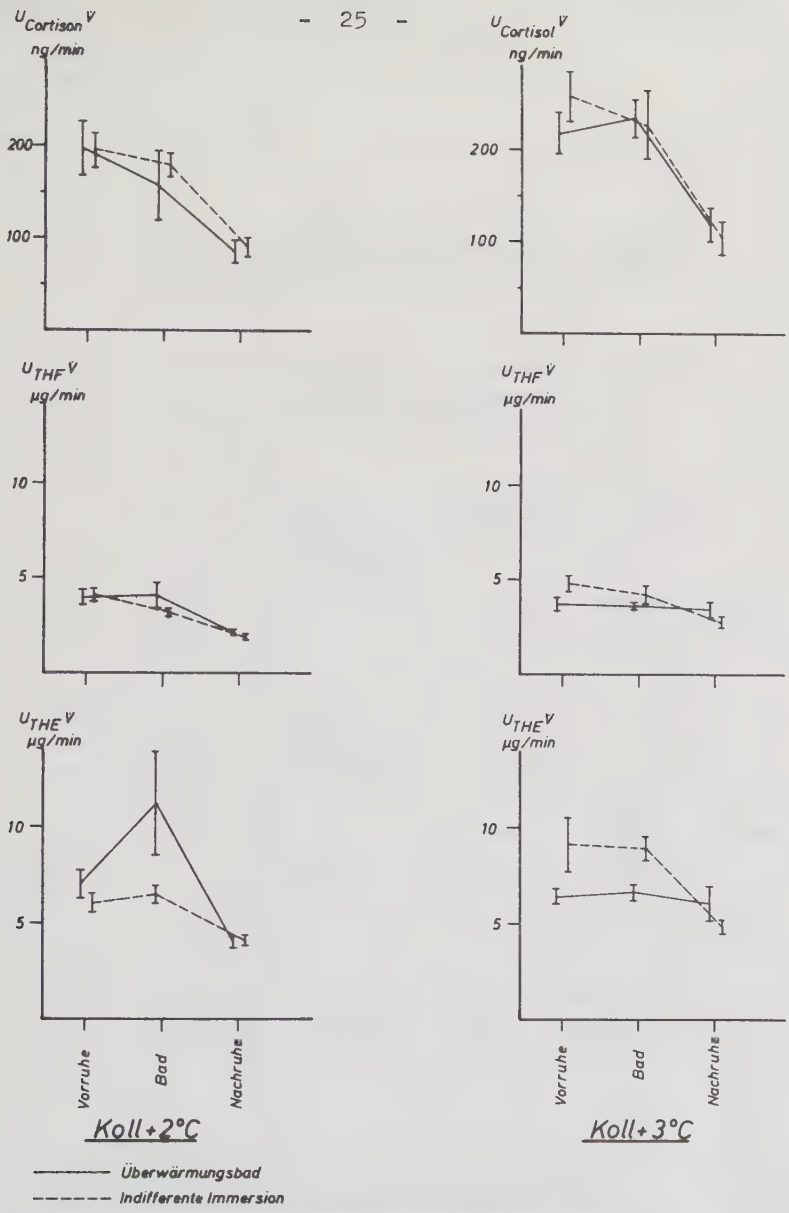

Abb. 9: Darstellung der Exkretionswerte von Cortisol, THF, THE, vor, während einer Hyperthermie im Wasser (——), bzw. während einer indifferenten Immersion (---) und während der Nachruhe bei beiden Kollektiven.

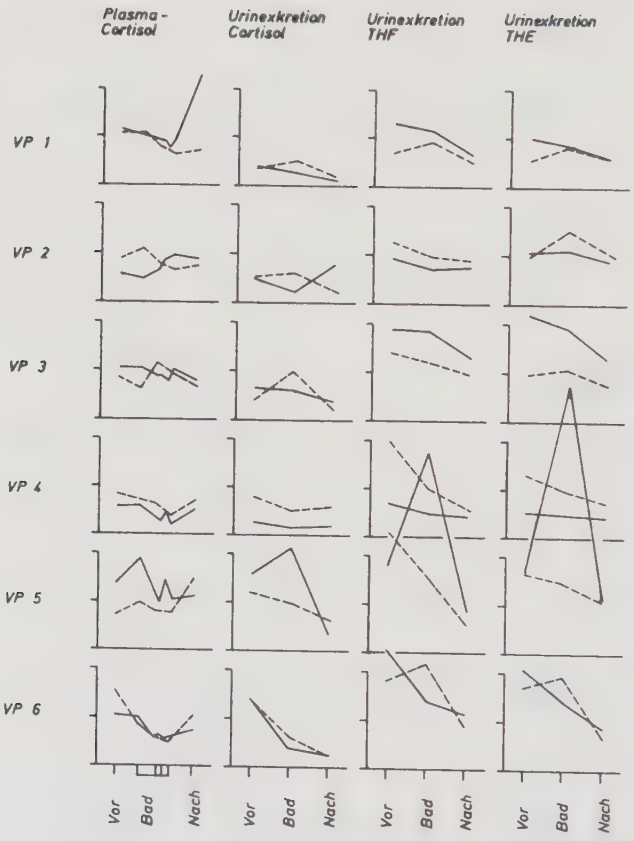

Abb. 10a: Darstellung von Plasmacortisol und den Exkretionswerten von Cortisol, THF und THE, vor, während einer Hyperthermie (——), bzw. während einer indifferenten Immersion (---) und während der Nachruhe.
Hier dargestellt die Einzelverläufe der Versuchspersonen des Kollektives "Koll $+2^{o}C$". Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Angabe der Dimensionen verzichtet.

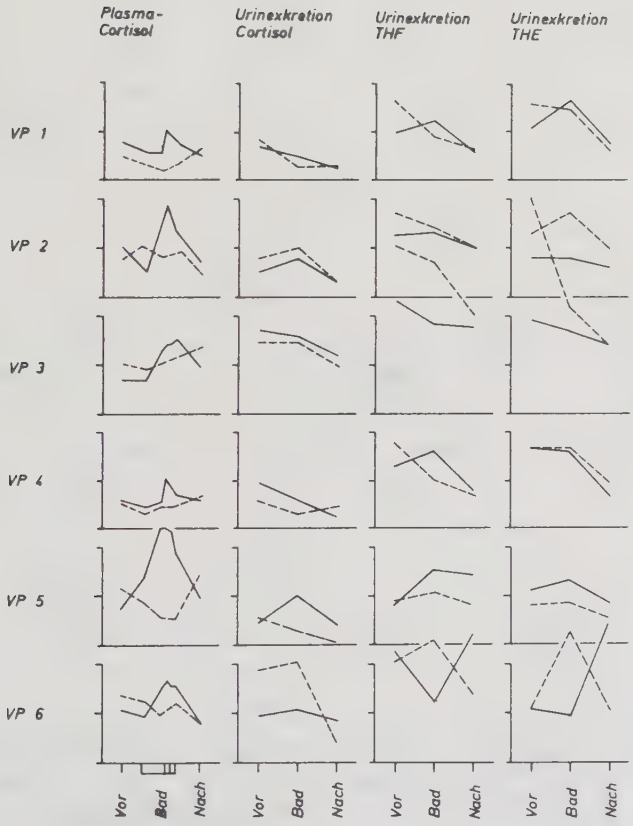

Abb. 10b: Darstellung von Plasmacortisol und den Exkretionswerten von Cortisol, THF und THE, vor, während einer Hyperthermie (——), bzw. während einer indifferenten Immersion (---) und während der Nachruhe.
Hier dargestellt die Einzelverläufe der Versuchspersonen des Kollektives "Koll +3°C". Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine Angabe der Dimensionen verzichtet.

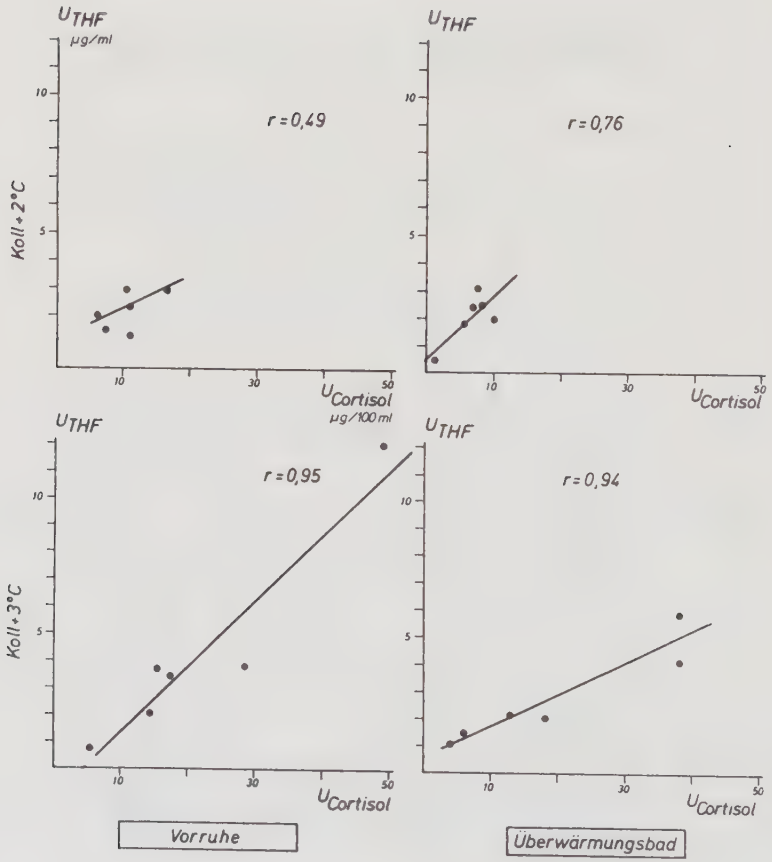

Abb. 11a-c: Korrellationen gleichzeitiger Urinkonzentrationen von Cortisol und dessen Hauptmetabolite THF und THE.
Getrennte Darstellungen beider Kollektive während der Vorruhe und während des Überwärmungsbades.
Hier: Korrellation zwischen Cortisol- und THF- Konzentrationen.

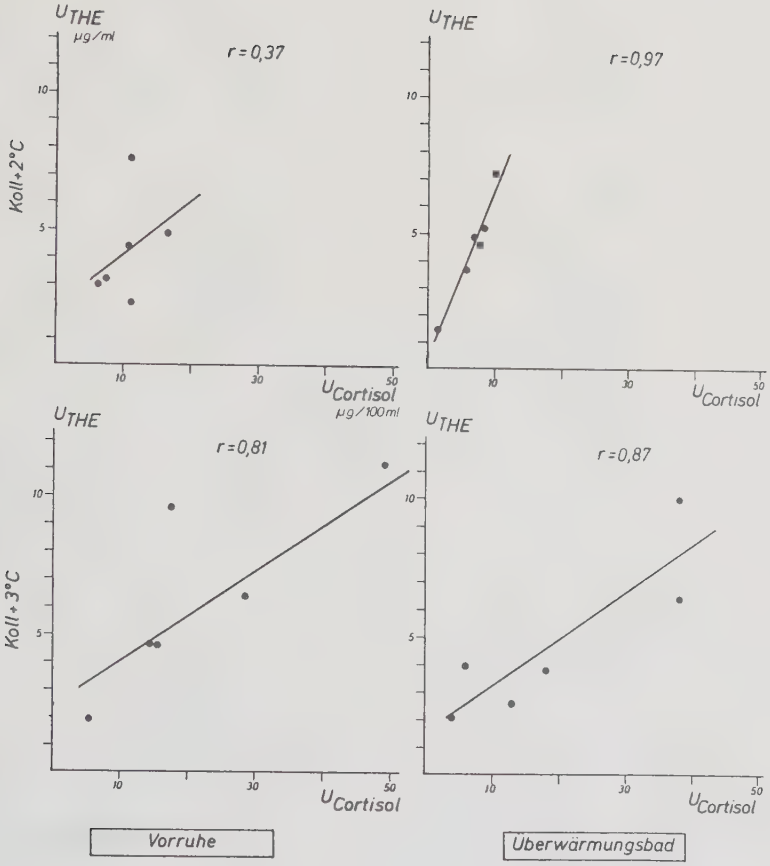

Abb. 11a-c: Korrellationen gleichzeitiger Urinkonzentrationen von Cortisol und dessen Hauptmetabolite THF und THE.
Getrennte Darstellungen beider Kollektive während der Vorruhe und während des Überwärmungsbades.
Hier: Korrellation Zwischen Cortisol- und THE- Konzentrationen.

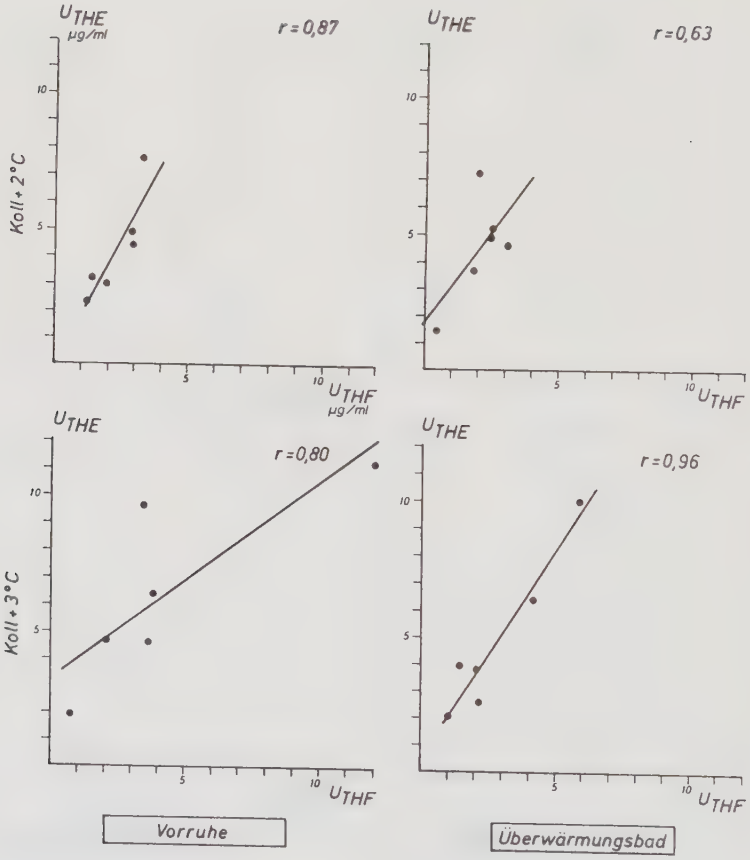

Abb. 11a-c: Korrellationen gleichzeitiger Urinkonzentrationen von Cortisol und dessen Hauptmetabolite THF und THE.
Getrennte Darstellungen beider Kollektive während der Vorruhe und während des Überwärmungsbades.
Hier: Korrellation zwischen THF- und THE- Konzentrationen.

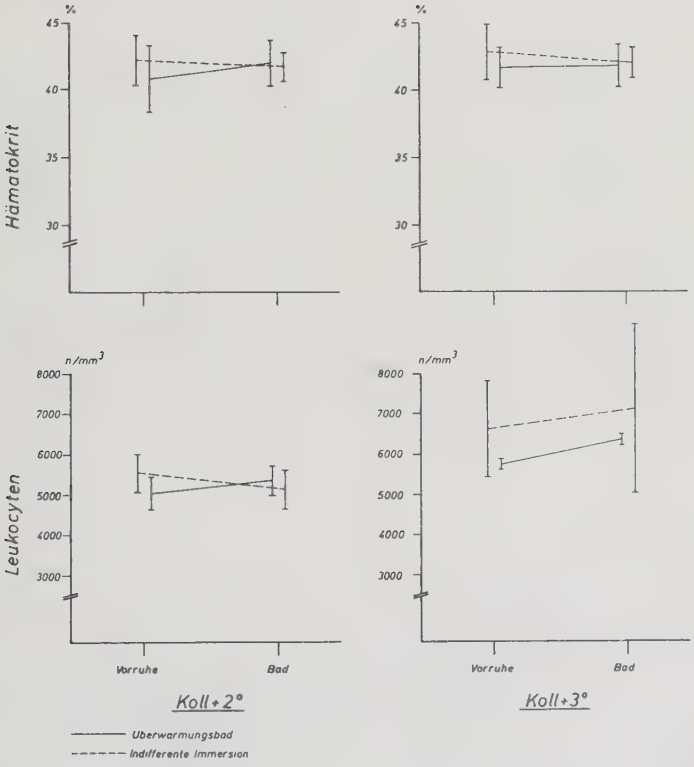

Abb. 12: Hämatokrit und Leukocytenzahl vor und während einer Hyperthermie in Wasser (——), bzw. während einer indifferenten Immersion (---) bei beiden Kollektiven.

		Vorruhe		Bad		Anstieg	t-Wert	Anstieg
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	(absolut)		(in %)
Entnahmezeitpunkt (Abb.1)		-15.Min.		40.Min.				
	Kollektiv							
Hämatokrit (%)								
Überwärmung	Koll +2°C	40,86	5,06	42,02	3,48	+1,16	1,85	+2,8
	Koll +3°C	41,75	2,97	41,92	3,12	+0,17	1,11	+0,4
Indifferente Immersion	Koll +2°C	42,22	3,73	41,76	2,26	-0,46	1,15	-1,1
	Koll +3°C	42,93	4,13	42,15	2,33	-0,78	0,88	-1,8
Leukocyten (n/mm^3)								
Überwärmung	Koll +2°C	5050	800	5380	750	+330	2,45	+6,5
	Koll +3°C	5750	240	6380	250	+630	1,79	+11,0
Indifferente Immersion	Koll +2°C	5580	983	5150	975	-430	1,76	-7,7
	Koll +3°C	6650	2430	7120	4210	+470	0,57	+7,1

Tab. 6: Zahlenangaben zu Abb. 12. Hämatokrit und Leukozytenzahl während der Vorruhe und während einer Hyperthermie bzw. indifferenter Immersion bei beiden Kollektiven.

Diskussion

Die Untersuchungen sollten einen Beitrag leisten zu der Frage des glucosteroidalen Metabolismus bei Hyperthermie. Bisher war aufgefallen, daß plasmatische Cortisolspiegel bei thermischer Streßbelastung unverändert bleiben, obwohl andere Streßhormone wie STH und Prolactin deutlich angestiegen sind (siehe Einleitung). Als Ursache dieser fehlenden Cortisolanstiege könnte unter anderem ein beschleunigter Umsatz in der Peripherie oder ein vermehrter Abbau in der Leber in Frage kommen. Tatsächlich war bei Untersuchungen mit markiertem Cortisol die Halbwertszeit unter Hyperthermie verkürzt (24) und fanden mehrere Autoren eine erhöhte Exkretion von Metaboliten (7, 1o, 3o, 33, 4o, 69). Daher leuchtet die Vorstellung eines beschleunigten Metabolismus zunächst ein.

Die plasmatischen Bestimmungen bei dem Kollektiv "Koll +2°C" (Tab.3) bestätigen zunächst noch einmal die Befunde aus der Literatur: Bei einer Steigerung der Rektaltemperatur bis um ca. 1,5°C bleiben die Cortisolkonzentrationen in etwa konstant.

In Tabelle 7 sind die bisherigen Meßergebnisse noch einmal zusammengestellt: So geht aus dieser Aufstellung hervor, daß bei Überwärmungen mit einer Erhöhung der Körpertemperatur um ca. 1,5°C plasmatische Anstiege von Cortisol vermißt werden, obwohl Anzeichen einer erhöhten glucosteroidalen Aktivität vorliegen.

Erst bei einem stärkeren Anstieg der Körpertemperatur steigen die plasmatischen Cortisolspiegel deutlich an (Tab.3, Kollektiv +3°C, Abb.3a + c). Dieser Befund ist sicher signifikant, denn jede einzelne Versuchsperson

Autor	Anzahl der Versuchspersonen	Versuchsablauf	Anstieg der Körpertemperatur	Ergebnisse
Agishi 1976	8	ÜB, 42°C, 10 Min	n.a.	Plasma C. Abf.: 19,0 → 16,5 ug/ml
Balaz 1965	10	ÜB, 39°C, 30 Min	n.a.	Urin 17-OH-CS: Anst. 13%; nach 3 Std Abf. 20% Plasma 17-OH-CS: Abf. 10%
Bork-Wölwer 1980	6	ÜB, 60 Min	T_R + 1,55°C	Plasma C. Abf.: 16,3 → 7,05 ug/ml
Bühring 1980	12	ÜB, 60 Min	T_R + 1,4°C	Plasma C. Abf.: stat. nicht signifikant
Busch 1980	9	ÜB	T_R + 1,97°C	Plasma C. Anst.: 15,03 → 17,52 ug/ml
Collins 1968	11	Heißluft, 46°C, 2 Std	T_{oral} + 1,35°C	Urin 17-OH-CS: keine sig. Veränderungen Plasma C.: Abf. während Expos., dann Anst.
Dykmanns 1979	12	ÜB	T_R + 1,4°C	Plasma C. Abf.: 12,97 → 10,65 ug/ml
Günther 1978	10	ÜB, 40°C, 45 Min	T_{subl} max: 39,2°C	Plasma C.: Abf. nach 30 Min, Anst. nach 45 Mi
Kröling 1979	4	ÜB, 40°C, 22 Min	T_R + 1,0°C	Plasma C.: keine sig. Veränderungen
	6	Luftsprudelbad 40°C, 22 Min	T_R + 1,5°C	Plasma C.: Anstieg
Raas 1972	15	Sauna, 100°C, 30 Min	n.a.	Plasma C. Abf.: 20,5 → 17,5
Wengner 1981	7	ÜB, 40°C, 20 Min	n.a.	Plasma C. Abf., bei Badeschluß Anst.
Zierden 1975	7	Heißluft	T_R max: 40,5°C	Plasma C.: Abfall
Stöckle 1982	6	ÜB, 60 Min	T_R +1,33°C	Plasma C., Abf.: 12,26 → 9,26 ug/ml
	6	ÜB, 60 Min	T_R +2,11°C	Plasma C., Anst.: 9,70 → 19,57 ug/ml

Tab. 7: Glucosteroidale Meßwerte bei Hyperthermie (Literaturübersicht einiger Autoren mit ähnlichen Untersuchungen, Einzelheiten im Text).

Abkürzungen: Anst. = Anstieg
Abf. = Abfall
T_R = Rektaltemperatur
T_{subl} = Sublingualtemperatur
n.a. = nicht angegeben

aus dieser Gruppe reagierte mit einem deutlichen Anstieg, auch lagen die entsprechenden Maximalwerte auf der Zeitachse sehr eng beieinander (Abb.3c). Vergleichbare Ergebnisse anderer Autoren mit ähnlich hohen Anstiegen der Rektaltemperatur bei gleichzeitiger Serumcortisolbestimmung sind uns nicht bekannt.

Der Anstieg war jedoch nur von kurzer Dauer, schon während der Abkühlungsphase sanken die Meßwerte wieder deutlich ab. Dies ist wahrscheinlich mit ein Grund, weshalb die Meßwerte im Urin unverändert geblieben sind.

Warum die Serumcortisolspiegel bei den beiden Kollektiven so unterschiedlich ausgefallen sind, bleibt spekultativ. Wahrscheinlich ist bei der stärkeren Überwärmung die kritische Toleranzgrenze des Organismus überschritten. Das würde auch mit dem subjektiven Erleben der Versuchspersonen übereinstimmen. So schilderten alle Probanden des Kollektives "Koll +3°C" einhellig eine erhebliche Beeinträchtigung des allgemeinen Wohlbefindens; dagegen empfanden die Teilnehmer des Kollektives "Koll +2°C", den Versuch zwar als eine Belastung, jedoch nicht in dem Maße als die andere Gruppe.

Befunde bei Labortieren wie Ratten (37, 54, 55), Schweinen (11) und Hunden (8, 25, 69) sind nicht ohne Vorbehalt auf den Menschen zu übertragen, da die Glucocorticoide bei den verschiedenen Tierarten sich zum Teil stark in ihrer Wirkung unterscheiden.

Im Fieber sind plasmatische Hormonspiegel auch beim Menschen erhöht (12, 46, 82). Offensichtlich bestehen unterschiedliche thermische Einflüsse auf die neuroendokrine Regulation. Einzelheiten zu dieser Problematik werden bei Bühring et al (21) aufgeführt.

Das Verhalten der plasmatischen STH- und Prolactinspiegel entspricht den überwiegenden Befunden aus der Literatur (2, 3, 4, 22, 31, 36, 5o, 52, 64, 7o, 84, 9o). Überrascht sind wir von den unveränderten Konzentrationen des Prolactins beim Kollektiv "Koll +2°C°.Bei bisherigen Untersuchungen in unserem Arbeitskreis mit Anstiegen der Rektaltemperatur um 1,4°C (17), bzw. um 1,97°C (23), waren die Prolactinkonzentrationen von 6,13 auf 31,25 mg/ml bzw. von 6,29 auf 25,73 mg/ml angestiegen.

Der deutliche Anstieg des Urinflusses während der indifferenten Immersion (Abb. 6, 7) entspricht der bekannten, badediuretischen Reaktion (29). Bei einer Hyperthermie in Luft (Klimakammer, Sauna) nimmt die Diurese regelmäßig ab. (1, 13, 32, 39, 47, 53, 56). Bühring et al (18) haben erstmals Befunde zusammengestellt, nach welcher bei einer Kombination von thermischer Belastung und subaqualer Immersion sich die Effekte des hydrostatischen Druckes (29), gegenüber der bei Hyperthermie veränderten Zirkulation (71, 72) durchsetzen. Die eigenen Befunde stimmen mit diesen Beobachtungen überein.
Allerdings ist die Diurese gering im Vergleich zu den Verhältnissen bei indifferenten Bädern (V_U in Tab. 5).

Weiterhin ist eine Tendenz zu erkennen, nach welcher im Überwärmungsbad auch die glomeruläre Filtration erhöht ist (Abb.8, Tab.5), in der Nachruhe ist sie in jedem Fall erniedrigt.

Diese Veränderungen müssen berücksichtigt werden, wenn wir im folgenden die Exkretion des Cortisols, der Metaboliten Tetrahydrocortisol (THF) und Tetrahydrocortison (THE) sowie der 17-Keto-Steroide besprechen.

Man mußte sich in den Jahren um 195o-196o zur Beurteilung des glucocorticoidalen Umsatzes auf die Bestimmung der 17-Keto-Steroide (17-KS) im Urin beschränken. So kam man zu widersprüchlichen Ergebnissen. Salvini (195o) hat nach heißen Moorumschlägen einen Anstieg der 17-KS im Harn konstatiert, Pagowska und Grajhert (1954) machten dieselbe Erfahrung, als sie die 17-KS-Exkretion bei ankylosierenden Spondylititen verfolgten. Shibata (196o) demonstrierte eine vermehrte Exkretion von 17-KS während eines heißen Luftbades bei 4o°C. Broglio (196o) beobachtet ebenso diesen Anstieg durch Pyrogen induziertes Fieber.

Diese eindeutigen Zunahmen der Exkretion der 17-Keto-Steroide im Urin wurden von anderen Autoren nicht bestätigt: So z.B. stellt Jankowiak 1955 bei nur 46 von 65 beobachteten Personen eine Zunahme der 17-KS-Exkretion fest, wobei der Anstieg im Bereich von 1o% bis 2oo% der Ausgangswerte lag. Bei 2o% der beobachteten Personen nahm die Exkretion der 17-KS ab.

Haus (1956), der ebenfalls die Streßwirkung therapeutischer Überwärmungsmaßnahmen untersuchte, folgert, daß in bestimmten Fällen während der Hyperthermie von einer relativen Insuffizienz der Nebennierenrinde gesprochen werden kann, und erklärt dies mit einem dysfunktionellen Zustand der Adenohypophyse, in welcher es einmal zu einer erhöhten, ein anderes Mal zu einer reduzierten Produktion des adrenokortikotropen Hormones kommen kann. Milcou (1961) konstatiert nach hyperthermalen Schwefelbädern zwei verschiedene Typen von Reaktivität: sowohl einmal einen Anstieg, als auch ein Absinken der im Harn ausgeschiedenen 17-KS.

Die eigenen Meßergebnisse weisen nun folgendes aus:
Die Urinexkretion von Cortisol sowie dessen Metabolite THF und THE ändern sich von der Vorruhe zu der Hyperthermie nicht (Tab.5, Abb.9, Abb.1oa + b). Der Anstieg der THE-

Exkretion während des Überwärmungsbades vom "Koll +2°C" in Abb.9 ist auf die immense Zunahme des Einzelwertes der VP 5 zurückzuführen (Einzeldarstellung in Abb.1oa, VP 5).

Dagegen ist die Urin-Exkretion der 17-Keto-Steroide während der beiden Überwärmungsbäder deutlich höher als während der Vorruhe. Auch bei den indifferenten Immersionen steigt der Badewert deutlich an. Sehr deutlich tritt hier die Problematik der Bestimmung steroidaler Hormone im Urin zu Tage: Mehrere Faktoren erschweren einen exakten Rückschluß auf die entsprechenden Plasmaverläufe. Leider ist man bei den Metaboliten THE und THF auf die alleinige Urinmessung angewiesen, Bestimmungen im Serum sind derzeit nicht möglich. Bei einer Gegenüberstellung entsprechender Plasma- und Urin-Cortisol-Meßwerten (Abb.1oa und b), läßt sich beispielsweise der hochsignifikante Serumanstieg bei jeder einzelnen Versuchsperson des Kollektives "Koll +3°C" nicht an den Urinmeßwerten nachvollziehen.

Ursächlich hierfür kommen, in unterschiedlicher Gewichtung, folgende Umstände in Frage:

1.) Der Zeitraum mit erhöhter Plasmacortisolkonzentration bei Hyperthermie war nur sehr kurz (ca. 1o-15 Minuten). Die Urinsammelperiode erstreckt sich jedoch über die gesamte Badephase, dadurch erhält man einen einzigen über diesen Zeitraum gemittelten Meßwert, in dem zusätzlich noch der anfängliche Abfall der Plasmakonzentration miteingeht (Abb.3c). Theoretisch könnte man das Zeitintervall der Blasenentleerung verkürzen, dann würde jedoch der Fehler, der unter Punkt 2 beschrieben ist, ein größeres Gewicht bekommen. Ideal wäre eine kontinuierliche Urinableitung mittels Katheder, welches jedoch den Versuchspersonen nicht zuzumuten ist.

2.) Man kann nicht sicher sein, ob die Versuchsperson ihre Blase auch 1oo%ig entleert hat, jede in der Blase verbleibende Resturinmenge läßt die entsprechenden Meßwerte der Urinexkretion fälschlicherweise kleiner erscheinen. Dieser Fehler wird umso größer, je geringer die produzierte Harnmenge ist, und indirekt auch je kürzer das Sammelintervall ist.

Dies erklärt vielleicht die zum Teil erheblichen individuellen Unterschiede in Abb.1oa und b. Daher ist eine statistische Aufarbeitung dieser Urinmeßwerte sehr schwierig, obendrein kommt noch die geringe Fallzahl hinzu.

Wie soeben beschrieben ist die Korrelation zwischen Serum- und Urinwerten sehr gering. Sehr gut dagegen ist die Korrelation zwischen den entsprechenden Urinkonzentrationen des cortisols und dessen Metabolite untereinander (Abb. 11a-c). Das spricht zum einen für die hohe Genauigkeit der angewendeten Untersuchungsmethoden, zum anderen dafür, daß die Anteile des metabolisierten Cortisol (THF und THE) auch unter thermische Belastung relativ konstant sind. Allerdings ist aufgrund der geringen Fallzahl eine prozentuale Verschiebung zugunsten eines Metaboliten weder sicher zu beweisen noch zu widerlegen. Ich glaube eher, daß sich die Metabolisierungsrate nicht signifikant verändert (auf diese Fragestellung wird später noch einmal eingegangen).
Auf die Frage, inwieweit die im Urin bestimmten 17-KS Rückschlüsse auf die glucosteroidale Aktivität zulassen, gehe ich später ein.

Zum weiteren Verständnis, auch was die Deutung früherer Versuchsergebnisse erleichtert, möchte ich im folgenden auf den Metabolismus des Cortisols eingehen:

Im Vordergrund stehen dabei folgende Reaktionen (83) (Abb.13).

1.) Hydrierung der Doppelbindung im Ring A

2.) Reduktion der Keto-Gruppe in Pos.3 und in Pos.2o

3.) Abspaltung der C-Atome in Pos.2o und 21.

Folge dieser Metabolisierungsreaktionen ist zum einen die schnelle Inaktivierung, zum anderen die Erhöhung des polaren Charakters, und damit besserer Ausscheidung im Urin. Die biologische Aktivität erlischt wahrscheinlich mit der Reduktion der 3-Keto-Gruppe.

Cortison und Cortisol können in der Leber reversibel durch die 11-Hydroxysteroid-Dehydrogenase ineinander übergeführt werden. Im menschlichen Plasma überwiegt das Cortisol, Cortison ist praktisch nicht nachweisbar. Abb.13 zeigt schematisch den Abbauweg von Cortisol und Cortison. Zunächst wird durch die Cortison-Reduktase die Doppelbindung im Ring A aufgebrochen. Im nächsten Schritt entsteht durch die 3-Hydroxysteroid-Dehydrogenase Tetrahydrocortisol (THF) bzw. Tetrahydrocortison (THE), in der Literatur werden THF und THE synonym auch als Urocortisol bzw. Urocortison bezeichnet. Nach dieser Reduktion wird der überwiegende Teil an C-3 glucoronidiert, und kann somit im Urin ausgeschieden werden.

Aus den unkonjugierten Resten entstehen überwiegend durch die Reduktion der C-2o-Ketogruppe die sogenannten Cortole bzw. Cortolone. Diese werden wiederum zu 95% glucoronidiert

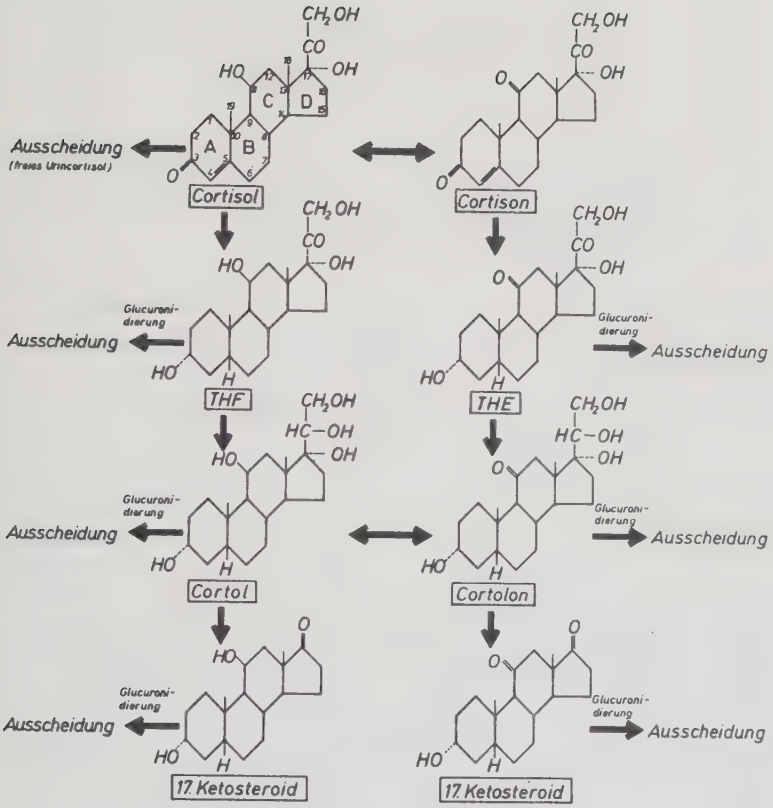

Abb. 13: Schematisierter Abbauweg des Cortisols mit Darstellung der im Urin quantitativ am stärksten vertretenden Metaboliten.

und im Urin ausgeschieden. Aus einem geringen Teil können durch Absprengung der C-2o-Seitenkette die sogenannten 17-Keto-Steroide entstehen, die wiederum durch Glucoronidierung ausgeschieden werden (49, 83).

Der langsamste Reaktionsschritt ist die Reduktion im Ring A, dieser stellt somit die Geschwindigkeit bestimmende Reaktion des Gesamtmetabolismus dar (49, 83, 87).

Eine quantitative Auflistung der Cortisolmetabolite im Urin ergibt folgende prozentuale Verteilung (49): ca. o,5% freies Cortisol, 2o-4o% Cortol bzw. Cortolon, 3o-5o% Tetrahydrocortisol bzw. Tetrahydrocortison und ca. 5% 17-Keto-Steroide.

Die 17-Keto-Steroide sind nicht nur Abbauprodukte des Cortisols bzw. Cortisons, sondern entstehen zum größeren Teil aus den Abbauprodukten der Sexualhormone (49, 83, 87), so beispielsweise dem Progesteron, dem Testosteron, dem Östrogen und dem Östriol. Dieser Umstand erklärt auch, weshalb frühere Ergebnisse, die sich auf die Bestimmung der 17-KS und 17-OH-KS stützten, äußerst widersprüchlich ausgefallen waren. Allerdings repräsentieren die 17-OH-KS die Cortisol-Abbauprodukte etwas spezifischer als die 17-KS (Reaktion nach Zimmermann), genaue Angaben über die Selektivität der einzelnen Nachweismethoden finden sich bei Labhardt(1978).

Aus dem eben Geschilderten geht hervor, daß die Bestimmung von THF und THE zur Beurteilung von steroidaler Aktivität, eine größere Aussagekraft hat als der Nachweis der 17-Keto-Steroide. Abb.14a + b zeigt noch einmal die Befunde aus Tab.5. Allerdings haben wir im Unterschied zu Abb.9 eine andere Darstellung gewählt: Die Exkretionswerte jeder einzelnen Versuchsperson von THF und THE wurden zusammen

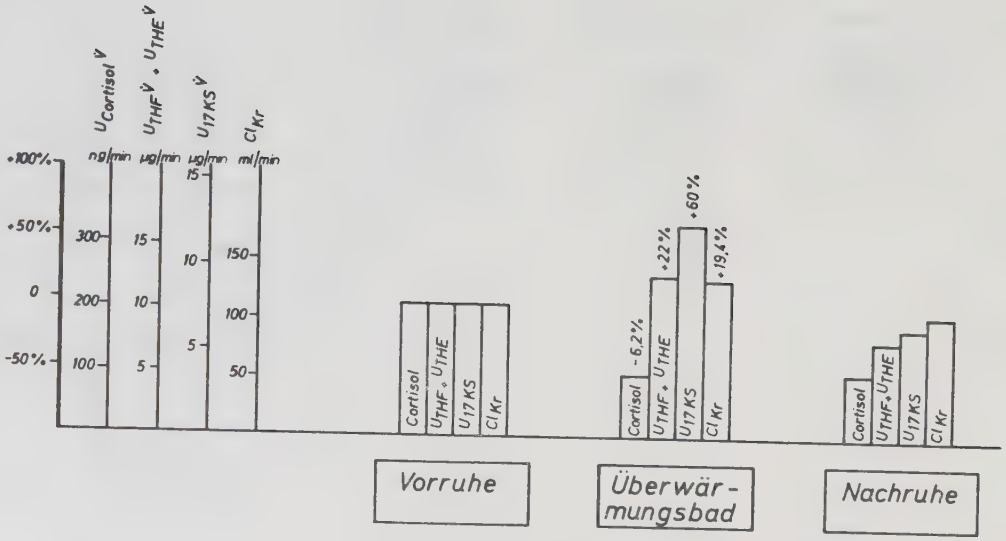

Abb. 14a: Darstellung der Exkretionswerte von Cortisol, der Summe aus THF und THE, der 17-Ketosteroide und der Kreatininclearance, vor, während einer Hyperthermie in Wasser und während der Nachruhe. Bei der hier gezeigten Darstellung wurden die Mittelwerte aus beiden Kollektiven zusammengefasst (siehe Text).

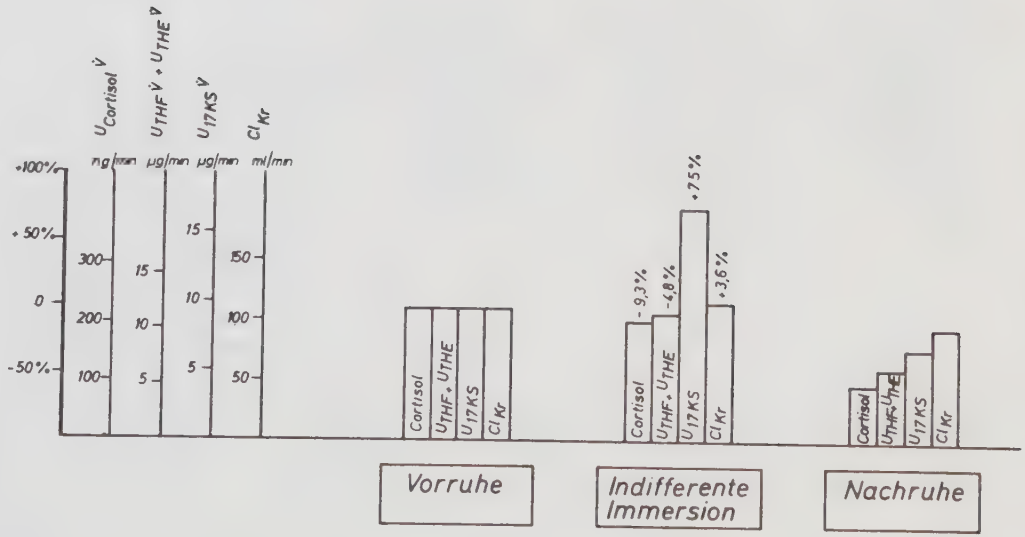

Abb. 14b: Darstellung der Exkretionswerte von Cortisol, der Summe aus THF und THE, der 17-Ketosteroide und der Kreatininclearance, vor, während einer indifferenten Immersion und während der Nachruhe. Bei der hier gezeigten Darstellung wurden die Mittelwerte aus beiden Kollektiven zusammengefasst (siehe Text).

addiert, die Werte von allen 12 Versuchspersonen gemittelt, ohne wie bisher zwischen beiden Kollektiven zu unterscheiden. So hat man einen guten Überblick über das Verhalten der mengenmäßig dominierenden Metaboliten THF und THE im Vergleich zum Cortisol und zu den 17-Keto-Steroiden. Cortisol, THE und THF zeigen in etwa einen konformen Verlauf, dagegen steigen die 17-Keto-Steroide deutlich an. Auch aus diesem Diagramm wird deutlich, daß ein Rückschluß auf die glucosteroidale Aktivität durch die Bestimmung der 17-Keto-Steroide sehr unsicher ist.

Im Einzelnen zeigt Abb. 14a + b folgenden Befund:
Die Kreatininclearance ist bei der hyperthermen und bei der indifferenten Immersion in etwa gleich geblieben. Wir haben lediglich eine Zunahme der Filtrationsrate während des Überwärmungsbades um ca. 2o% beobachten können.

Die Cortisolexkretion nimmt in beiden Kollektiven unter Hyperthermie geringfügig ab. Ebenso ist das Verhalten von THF und THE während der indifferenten Immersion: auffällig ist dagegen der Anstieg der genannten Metabolite beim Überwärmungsbad. Bezieht man diesen Anstieg auf die ebenfalls erhöhte Kreatininclearance, so bleibt die fraktionierte Ausscheidung in etwa gleich.

Dagegen besteht keine Korrellation zwischen den Exkretionswerten des Cortisols und der 17-KS; letztere steigen während des Überwärmungs- und des Kontrollbades überproportional an. Wie schon angedeutet ist die Bestimmung von THF und THE sowie von Cortisol zur Beurteilung glucosteroidaler Aktivität von größerem Aussagewert.

Aus dem bisher Aufgeführtem beantworten wir die zentrale Frage unserer Untersuchungen in dem Sinne, daß wir einen erhöhten metabolischen Umsatz von Cortisol unter Hyperthermie für wenig wahrscheinlich halten.

Von vornherein kämen für einen solchen Fall zwei Möglichkeiten in Betracht:
Erstens, ein beschleunigter Abbau in der Leber, und zweitens ein erhöhter Umsatz in der cortisolempfindlichen Zielzelle.

Ad 1:

Cortisol wird überwiegend in der Leber metabolisiert, bzw. inaktiviert (49, 81, 83, 87). Man hat bei der Ratte Cortisolrezeptoren an der Leberzellmembran festgestellt, die eine sehr hohe Affinität besitzen, und die es dem Steroid ermöglichen unter sogenannter "erleichteter Diffusion" schnell in das Zellplasma einzudringen. Man vermutet, dieser Vorgang ist temperaturabhängig (35).

Neben dieser Temperaturabhängigkeit ist aber auch damit zu rechnen, daß die hepatische Durchblutung Einfluß auf die metabolische Aktivität hat: Die Perfusion intestinaler Organe nimmt bei exogener Wärmebelastung ab (ausführliche Literatur bei Rowell,1974).Für das Modell der von uns benutzten Badehyperthermie haben Bühring et al. (1982) diese Beobachtungen noch einmal bestätigt: Bei einem Überwärmungsbad mit einem Anstieg der Rektaltemperatur um durchschnittlich 1,53°C sank die Indocyanin-Clearance um 9,9%.

Selbstverständlich kann damit nicht ausgeschlossen werden, daß einzelne Transportmechanismen oder spezifische biochemische Reaktionen bei erhöhter Temperatur beschleunigt ablaufen.

Ad 2:

Die Biochemie des glucosteroidalen Umsatzes in der Zielzelle ist noch wenig bekannt: West (1979) ist der Ansicht, daß das Cortisol-Molekül nach Erfüllung seiner Aufgaben am Kern der Zielzelle unverändert wieder an dem Blutstrom zurückgegeben wird. Dies wäre ein Grund mehr, weshalb der Leber bezüglich des Steroidmetabolismus eine entscheidende Bedeutung zukommt.
Danach kann für einen evtl. beschleunigten Umsatz von vornherein nicht angenommen werden, daß dieser die plasmatischen Hormonkonzentrationen wesentlich beeinflussen wird.

Wir stehen also vor der Notwendigkeit, ein anderes Konzept zur Deutung der Versuchsergebnisse anzusetzen (Diskrepanz zwischen Plasmacortisolspiegel und Anzeichen für eine erhöhte biologische Aktivität): Aus diesem Grunde möchte ich im folgenden die Biochemie des Cortisols im Organismus beschreiben, und zwar unter der Fragestellung, inwieweit die ablaufenden Vorgänge von der Temperatur abhängen.

Der geringste Teil des Plasma-Cortisols, physiologische Konzentrationen vorausgesetzt, befinden sich in freier, ungebundener Form, der weitaus größere Teil wird an ein Eiweiß, das Transcortin oder "Cortico-Steroid-Binding-Globulin" gebunden. Dieses Glycoprotein hat ein Molekulargewicht von ca. 52.ooo. Es bindet Cortisol mit einer sehr hohen Affinität an sich, jedoch ist die Bindungskapazität begrenzt. Das bedeutet, daß bei einer Gesamtserumkonzentration von ca. 2o mg/1oo ml das Transcortin voll gesättigt ist (26, 49). Steigt nun die Konzentration weiter an, so wird Cortisol vermehrt an Albumin gebunden, welches zwar eine größere Kapazität, aber nicht diese sehr hohe Affinität zum Steroid besitzt. Neben dem Cortisol und dem Corticosteron werden auch das Desoxycorticosteron, 11-Desoxycortisol, Prednisolon und Progesteron gebunden. Dagegen besteht keine Affinität zwischen den Cortisolmetaboliten und dem Transcortin. Die Transcortinproduktion und die Bindungskapazität sind nicht abhängig von der Stimulation durch ACTH. So steigt unter ACTH-Stimulation der Anteil an freiem Cortisol relativ stärker an als der gebundene (26).

Östrogene hingegen haben einen fördernden Einfluß auf die Transcortinbildung: Um dennoch unter erhöhter Östrogenstimulation einen gleichen Betrag an freiem Cortisol zu erreichen, ist die Gesamtcortisolmenge erhöht. Dies

erklärt dann auch zunächst den widersprüchlichen Befund bei schwangeren Frauen zwischen erhöhtem Gesamtcortisol oft auf das dreifache, ohne daß Anzeichen eines Hypercorticismus vorliegen. Wahrscheinlich ist die Regelgröße das freie Cortisol: Wird durch Östrogenstimulation die Transcortinmenge erhöht und somit mehr freies Cortisol gebunden, so muß, um dieselbe Menge an freiem Cortisol zu erhalten, mehr Cortisol ausgeschüttet werden. Auf der anderen Seite ist bei Leberkrankheiten, die mit einer verminderten Transcortinbildung einhergehen, das Gesamtcortisol vermindert, ohne klinische Zeichen einer Nebennierenrinde-Insuffizienz (15).

Heute ist die vorherrschende Meinung diese, daß nur das freie, ungebundene Cortisol eine biologische Funktion besitzt (15, 49, 79, 83).
Die biologische Aufgabe des Transcortin ist zum einen die Verbesserung der Löslichkeit, zum anderen sollen kurzzeitige Cortison-Schwankungen weggepuffert werden, weiterhin bewirkt die Bindung an ein Trägermolekühl Schutz vor einer zu raschen Inaktivierung in der Leber, bzw. eine zu schnelle Ausscheidung in der Niere.

Für uns ist es von großer Bedeutung, daß die Affinität des Cortisols zum Transcortin temperaturabhängig ist. Bei steigender Temperatur nimmt die Affinität zwischen beiden Partnern ab (15, 27, 76, 79). So ist bei 4°C die Affinität zum Transcortin am größten, wogegen bei 45°C Cortisol nur noch ungebunden vorliegt. Das bedeutet, daß bei einer Temperaturerhöhung des Körpers mehr Cortisol abdissoziiert und der Anteil am freien biologisch aktivem Steroid zunimmt.
Die Tatsache der erhöhten Abdissoziation könnte bei gleichbleibenden Cortisolspiegeln die verstärkte biologische Aktivität erklären. Leider kann man diesen Befund unter

in-vivo Bedingungen nicht nachvollziehen, da zum einen das freie Cortisol meßtechnisch schwierig zu bestimmen ist, zum anderen schon bei der Blutabnahme die Temperatur der Plasmaprobe abzukühlen beginnt, und sich somit ein neues Gleichgewicht einstellt.

Nach Verteilung des Cortisols durch das Transportsystem im Blutkreislauf, muß als nächster Schritt die Zellmembran der Zielzelle durchdrungen werden. Wie das im einzelnen geschieht, ist noch nicht genau aufgeklärt. Der Membrandurchtritt von Steroiden hängt von einer Reihe Faktoren ab: Kinetisch gesehen ist der Einfluß auf die Gesamtreaktion nicht allzu groß. Die Passage der Zellmembran benötigt wenig Zeit, eine größere Rolle spielt hier der relativ langsame zytoplasmatische Aktivierungsmechanismus des Cortisols (35).

Trotzdem sind die Vorgänge an der Zellmembran nicht ganz unwichtig. Bisherige Ergebnisse stützen sich vorwiegend auf Befunde bei Ratten (35). So scheinen sich, zumindest an der Membran von Leberzellen, hochspezifische Cortisolrezeptoren zu befinden, welche einen Durchtritt durch die Zelle unter "erleichteter Diffusion" ermöglichen. Weiterhin wird eine temperaturabhängige Reaktion des Membrandurchtrittes beschrieben, und von Bedeutung scheint auch zu sein das Ausmaß der polaren Struktur des Steroides und hierzu auch die lipophilen Anteile in der Zellmembran (Literatur bei Giorgi 198o).

Nach dem Durchtritt durch die Zellmembran der Zielzelle, wird das Steroid an einen spezifischen zytoplasmatischen Rezeptor gebunden (9, 42, 78, 81). Abb.15 stellt vereinfacht die einzelnen Stationen des Cortisols, angefangen im Blutplasma bis zum Eintritt in den Zellkern, dar. Der Steroidrezeptorkomplex ist für sich allein noch wirkungslos; um im Zellkern eine Wirkung hervorzurufen, muß er noch aktiviert werden. Man vermutet, daß durch Änderungen im Rezeptorprotein das Molekül in den aktivierten Zustand geführt wird. Es wird ein hypothetischer "Rezeptor-Transforming-Faktor" postuliert (42). Diese Aktivierung ist aus kinetischer Sicht gesehen die Geschwindigkeit begrenzende Reaktion (61, 89). Der aktivierte Komplex ist nunmehr fähig, direkt mit der DNA an entsprechender Stelle eine Bindung einzugehen, und somit durch Enzyminduktion die cortisolspezifische Wirkung in Gang zu bringen. Die Steroidrezeptorbindung im Zytoplasma, und auch die Verbindung zwischen der DNA im Kern und dem aktivierten Komplex sind beide hochspezifisch und haben eine große Affinität zueinander.

Eine Anzahl von Autoren (6, 34, 42, 43, 45, 57, 58, 61, 63, 78, 85, 89) haben festgestellt, daß die Reaktion der Aktivierung im hohen Maße von der Temperatur abhängt, und zwar nimmt der Anteil am aktivierten Steroid bei erhöhter Temperatur deutlich zu. Dieses Ergebnis ist für uns von entscheidender Bedeutung, denn es erklärt auch die Tatsache, weshalb während einer Hyperthermie bei unveränderten Serumspiegeln, trotzdem eine erhöhte biologische Aktivität des Cortisols beobachtet wird. Da obendrein dieser Schritt noch die Geschwindigkeit der Gesamtreaktion beeinflußt, muß diesem Befund besondere Bedeutung zugemessen werden (61, 89).

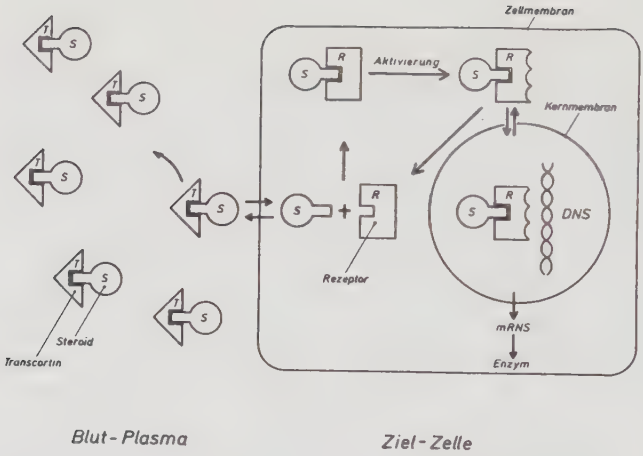

Abb. 15: Schematische Darstellung der plasmatischen Transcortin - Cortisol - Bindung, sowie der intrazelluläre Wirkungsmechanismus des Steroid - Rezeptor - Komplexes. Nähere Angaben siehe Text.

Literaturverzeichnis

1) Abramson, N., T.E. Piemme und W.C. Kaufmann:
Effect of heat stress upon human renal function.
Aerospace Med. 38, 234-238 (1967)

2) Adlercreutz, H., K.Kosunen, K. Kuoppasalami, A.Pakarinen und S.-L. Karonen:
Plasma hormones during exposure to intese heat.
13th Int. Congr. Internal Med., Helsinki 1976
Karger, Basel, S. 346-355 (1977)

3) Agishi, Y.:
Endocrine reactions in hot and cold baths.
Z. f. Phys. Med. 6, 16-17 (1979)

4) Agishi , Y., K. Saito und S. Itoh:
Some endocrine responses to hot and cold water immerson in man with special reference to the circadian differences of the responses.
J. interdiscipl. Cycle Res. 7, 261-267 (1976)

5) Arbeitsanleitungen Mikro-Technik 1/8o.
Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim 198o

6) Atger, M. und E. Milgrom:
Mechanism and kinetics of the thermal activation of glucocorticoid hormone receptor complex.
J. Biol. Chem. 251, 4758-4762 (1976)

7) Baláz, V., E. Balázová und R. Lisková:
Das hyperthermale Mineralbad und die Funktion der Nebennierenrinde.
Arch. phys. Ther. 17, 323-328 (1965)

8) Barlow, G., H.P. Agersborg, jr. und H.E. Keys:
Blood levels of 17-hydroxycorticosteroids in hyperthermic dogs.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 93, 28o-284 (1956)

9) Baxter, J.D., G.G. Rousseau, M.C. Benson, R.L. Garcea, J. Ito und G.M. Tomkins:
Role of DNA and specific cytoplasmic receptors in glucocorticoid action. Steroids, hormone action, enzym induction, tyrosin aminotransferase, tissue culture.
Proc. Nat. Acad. Sci. 69, 1892-1896 (1972)

1o) Beisel, W.R., R.F. Goldmann und R.J.T. Joy:
Metabolic balance studies during induced hyperthermia in man.
J. Appl. Physiol. 24, 1-1o (1968)

11) Blatchford, D., M. Holzbauer, D.L. Ingram und D.F. Sharman:
Responses of the pituitary-adrenal system of the pig to environmental changes and drugs.
Br. J. Pharmac. 62, 241-254 (1978)

12) Bliss, E., C.J. Migeon, K. Eik-Nes, A.A. Sandberg und L.T. Samuels:
The effects of insulin, histamin, bacterial pyrogen and the antabuse-alcohol reaction upon the levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man.
Metabolism 3, 493-5o1 (1954)

13) Bonner, R.M., M.H. Harrison, C.J. Hall und R.J. Edwards:
Effect of heat acclimatization on intravascular responses to acute heat stress in man.
J. Appl. Physiol. 41, 7o8-713 (1976)

14) Bork-Wölwer, L., M.Bühring und H. Krippner:
T-lymphocytopenia during standardized hyperthermia.
In: Streffer, C. (Hrsg.):
Cancer therapy by hyperthermia and radiation.
Proceedings of the 2nd international symposium, Essen, 2.-4.6.1977
Urban und Schwarzenberg, Baltimore-München 1978, S. 3o6-3o8

15) Brien, T.G.:
Free cortisol in human plasma.
Horm. Metab. Res. 12, 643-65o (198o)

16) Brolio, G.:
Friuli Med. 15, 116 (196o)

17) Bühring, M., P. Althoff, S. Störkel und J. Niegel:
Temperature dependence of commonly used parameters in deep and superficial hyperthermia.
In: Streffer, C. (Hrsg.):
Cancer Therapy by Hyperthermia and Radiation, Essen, June 2-4, 1977.
Urban & Schwareznberg Baltimore-München, 299-3o1 (1978)

18) Bühring, M., E. Jungmann, J. Rodrian:
Bestimmung der Nierenfunktion bei hyperthermer Immersion.
Med. Welt 33, 365-371 (1982)

19) Bühring, M., A.Kappos, C. Maikowski
Hyperventilation bei thermischem Streß.
Z.f. Phys. Med. 4, 16o-168 (1978)

2o) Bühring, M. K. Pirlet, S. Zahn, J. Rodrian:
Die gesamte Leberdurchblutung bei Hyperthermie.
Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 11, 2o7-2o8 (1982)

21) Bühring, M., C. Rosak, F. Schulz, W. Magnet, P.H.Althoff:
Glucosteroidale Aktivität bei Hyperthermie.
Z.Rheumatol. 39, 359-367 (198o)

22) Burmeister, P., H. Neumann, H. Fabricius
und R. Engelhardt:
Das Endokrinium bei Ganzkörperhyperthermie.
87. Tagung Dt. Ges. f. Inn. Med.
Wiesbaden 26.-3o.4.1981, S. 13o-131

23) Busch, H.P.:
Untersuchungen zu hormonellen Regulation unter
Hyperthermie ohne pharmakologische Belastung und
unter Alpha- und Beta-Rezeptorenblockade.
Med. Diss. Frankfurt/Main (1983)

24) Collins, K.J., J.D. Few, T.J. Forward und L.A. Giec:
Stimulation of adrenal glucocorticoid secretion in
man by raising the body temperature.
J. Physiol. (London) 2o2, 645-65o (1969)

25) Chowers, I., H.T. Hammel, J. Eisenman,
R.M. Abrams und S.M. McCann:
Comparison of effect of environmental and
preoptic heating and pyrogen on plasma cortisol.
Am. J. Physiol. 21o, 6o6-61o (1966)

26) Daughaday, W.H.:
The binding of corticosteroids by plasma protein.
In: Eisenstein A.B. (ed): The adrenal cortex.
Boston: Little, Brown & Co., 127-139 (1967)

27) Dixon, P.F.:
The kinetics of the exchange between trans-
cortin-bound and unbound cortisol in plasma.
J. Endocrin. 4o, 457-465 (1968)

28) Dyckmans, P.:
Med. Dissetation, Frankfurt, in Vorbereitung

29) Epstein, M.:
Renal effects of head - out water immersion in man: implications for an understanding of volume homeostasis.
Physiol. Rev. 58, 529-581 (1978)

3o) Eriksson-Lihr, Z., H. Jussila und E.-L. Pesola:
Einfluß der finnischen Sauna auf die Ausscheidung von 17-OH-Kortikosteroiden im Harn und die Veränderung der Zahl der eosinophilen Zellen im Blut.
Sauna Archiv 9, 89-96 (1971)

31) Few, J.D. und D.E. Worsley:
Human pituitary-adrenal response to hyperthermia.
J. Endocr. 66, 141-142 (1975)

32) Finberg, J.P.M., und G.M. Berlyne:
Modification of renin and aldosterone response to heat by acclimatization in man.
J. Appl. Physiol. 42, 554-558 (1977)

33) Geyer, G.:
Wechselwirkungen zwischen Enthemmung der Corticotropinsekretion durch Metopiron und Fieberaktivierung der corticotropen Vorderlappenfunktion.
Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 26o-263 (1965)

34) Giannopoulos, G.:
Glucocorticoid receptors in lung.
I. mechanism of specific glucocorticoid uptake by fetal rabbit lung nuclei.
J. Biol. Chem. 25o, 2896-29o3 (1975)

35) Giorgi, E.P.:
The transport of steroid hormons into animal cells.
Int. Rev. Cytology 65, 49-115 (198o)

36) Greenwood, B.M., A.Voller und E.M. Herrick:
Suppression of adjuvant arthritis by infection with a strain of the rodent malaria parasite plasmodium berghei.
Ann. rheum. Dis. 29, 321-323 (197o)

37) Groza, P., A. Bordeianu, J. Boerescu, E. Dumitrescu-Papahagi, E. Daneliuc, C. Vládescu, L. Stoenescu und E. Nicolescu:
The effect of hyperthermia on the secretion of catecholamines, corticosterone and antidiuretic hormone and on the fibrinolytic activity of the plasma.
Rev. Roum. Morphol. Physiol. 2o, 3-11 (1974)

38) Günther, R.G., M. Herold und D. Egg:
Plasmacortisolbestimmungen vor, während und nach Hyperthermie durch Überwärmungsbäder bei männlichen und weiblichen jugendlichen Versuchspersonen.
Z. f. Phys. Med. 5, 224-229 (1978)

39) Haapanen, E.:
Effects of the finish sauna bath on the electrolyte excretions and the renal clearences.
Ann. Med. Exper. et biol. Fenn. 36, Suppl. 5, 1 (1958)

4o) Haus, E.:
Das Verhalten der Gesamt-17-Ketosteroid und Dehydro-iso-androsteron-Ausscheidung im Laufe der Stollenbehandlung.
Zeitschrift für angewandte Bäder- und Klimaheilkunde 6, 593-635 (1957)

41) Haus, E.:
Die Streßwirkung therapeutischer Überwärmungsmaßnahmen.
Fortschr. der Med. 4, 97-1o1 (1956)

42) Higgins, S.J., Rousseau, G.G., Baxter, J.D., Tomkins,G.M.:
Early events in glucocorticoid action.
J. Biol. Chem. 16, 5866-5872, (1973)

43) Ishii, D.N., W.B. Pratt und L. Aronow:
Steady state level of the specific glucocorticoid binding component in mouse fibroblasts.
Biochemistry 11, 3896-39o4 (1972)

44) Jankowijak, J.:

Fysiatr. Vest. 5, 182 (1955)

45) Kalimi, M., P. Colman und P. Feigelson:
The "activated" hepatic glucocorticoid-receptor complex. Its generation and properties.
J. Biol. Chem. 25o, 1o8o-1o86 (1975)

46) Kimball, H.R., M.B. Lipsett, W.D. Odell und S.M. Wolff:
Comparison of the effect of the pyrogens, etiocholanolone and bacterial endoxin on plasma cortisol and growth hormone in man.
J. Clin. Endocrin. 28, 337-342 (1968)

47) Kosunen, K.J., A.J. Pakarinen, K. Kuoppasalmi und H. Adlercreutz:
Plasma renin activity, angiotensin II, and aldosterone during intense heat stress.
J. Appl. Physiol. 41, 323-327 (1976)

48) Kröling, P., W. Heil, H. Drexel und K. Dirnagl:
Untersuchungen zur Wirkung von Luftsprudelbädern gegenüber gleichtemperierten Wasserbädern.
Z. f. Phys. Med. 8, 257-266 (1979)

49) Labhart, A.:
Die Nebennierenrinde.
In: Labhart, A. (Hrsg.):
Klinik der Inneren Sekretion.
Springer Berlin-Heidelberg-New York, S.286-422 (1978)

5o) Lammintausta, R., E. Syvälahti und A. Pekkarinen:
Change in hormones reflecting sympathetic activity in the finnish sauna.
Ann. Clin. Res. 8, 266-271 (1976)

51) Leithead, C.S.:
Heat stress and heat disorder.
London 1964

52) Leppäluoto, J., T.Ranta, U. Laisi, J. Partanen, P. Virkkunen und H. Lybeck:
Strong heat exposure and adenohypophyseal hormone secretion in man.
Horm. Metab. Res. 7, 439-44o (1975)

53) Logawney-Malik, S., S. Bhalla und S. Thomas:
Effects of hyperthermia on renal functions.
Indian J. Med. Res. 69, 312-318 (1979)

54) Lotz, W.G. und S.M. Michaelson:
Temperature and corticosterone relationships in microwave-exposed rats.
J. Appl. Physiol. 44, 438-445 (1978)

55) Lu, S.T., N. Lebda, S. Pettit und S.M.Michaelson:
Delineating acute neuroendocrine responses in microwave-exposed rats.
J. Appl. Physiol. 48, 927-932 (198o)

56) Matej, M., J. Brazdovicová, J. Dobis und P.Suták:
Untersuchungen über die Wirkung der Sauna auf die Nierenfunktion.
Sauna-Archiv 3, 1-12 (1979)

57) Marver, D., D. Goldmann und I.S. Edelmann:
Relationship between renal cytoplasmic and nuclear aldosterone-receptors.
Kidney Int. 1, 21o-223 (1972)

58) Middlebrook, J.L., M.D. Wong, D.N. Ishii und L.Aronow:
Subcellular distribution of glucocorticoid receptors in mouse fibroblasts.
Biochemistry 14, 18o-186 (1975)

59) Milcou, S.:
Balneotherapia, Stát.zdrav. naklad.,

Praha 1962

6o) Molinatti, G.M., F. Massara, F. Pennisi, G.A. Scassellati, E. Strumia und L. Vancheri:
Radiodimmunoassay of growth hormone.
J. Nucl. Biol. Med. 13, 26-36 (1969)

61) Munck, A., C. Wira, D.A. Young, K.M. Mosher, C. Hallahan und P.A. Bell:
Glucocorticoid-receptor complexes and the earliest steps in the action of glucocorticoids on thymus cells.
J. Steroid Biochem. 3, 567-578 (1972)

62) Neymann, C.A.:
Arteficial fever.
Springfield, Illinois 1937

63) Notides, A.C., D.E. Hamilton und H.E. Auer:
A kinetc analysis of the estrogen receptor transformation.
J. Biol. Chem. 25o, 3945-395o (1975)

64) Okada, Y. und Y. Kumahara:
2ndHuman growth hormone secretion in responses to cold and heat.
In: Assenmacher, I. und D.S. Farner (Hrsg.):
Environmental endocrinology.
Springer, Berlin 1978
S. 3o2-3o4

65) Pagowska, W., J.K. Grajnert:

Post. Rheumat. 1, 126 (1954)

66) Raas, E., A. Aigner, P. Baumgartl und E. Knapp:
Der Einfluß der Sauna auf den Plasmacortisolspiegel.
Österr. J. Sportmed. 2, 23-25 (1972)

67) Radioimmunoassay kit, Gamma Coat, Cortisol:
Travenol Laboratories, Cambrige,
Massachusetts 198o

68) Reuter, A.M., F. Kennes, Y. Graevert und P. Franchimont:
Homologous radio-immunoassay for human prolactin.
Int. J. Nucl. Med. Biol. 3, 21 (1976)

69) Richards, J.B. und R.H. Egdahl:
Effect of acute hyperthermia on adrenal 17-hydroxycorticosteroid secretion in dogs.
Am. J. Physiol. 186, 435-439 (1956)

7o) Rosak, C., D. Vogel, H. Brecht, M. Neubauer, P.H. Althoff und K. Schöffling:
Hormonal and metabolic parameters following insulin induced hypoglycemia.
Acta Endocrinol. 79, 337-343 (1982)

71) Rowell, L.B.:
Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress.
Physiol. Rev. 51, 75-159 (1974)

72) Rowell, L.B., G.L. Brengelmann, J.R. Blackmon und J.A. Murray:
Redistribution of blood flow during sustained high skin temperature in resting man.
J. Appl. Physiol. 28, 415-42o (197o)

73) Salvini, M.:

Acta med. Patav. 11, 522, (195o)

74) Schmidt, K.L.:
Hyperthermie und Fieber.
Hippokrates Verlag, Stuttgart 1975

75) Selye, H.:
The physiology and pathology of exposure to stress.
Acta Inc. Med. Publ., Montreal 195o

76) Seo, H., N. Matsui, M. Niinomi und Y. Ariyoshi:
Influence of temperature on protein-unbound corticosteroids in human serum.
Ann. Rep. Res. Inst. Environment. Med.
Nagoya Univ. 21, 49-58 (1974)

77) Shibata, T.:
Effect of high body temperature induced by bath, hot environment and artificial fever on water and electralyte metabolism.
J.Japan. Bolneo-Climat. Assoc. 24, 178-211 (196o)

79) Slaunwhite, W.R. und A.A. Sandberg:
Transcortin: A corticosteroid-binding protein of plasma.
J. Clin. Invest. 38, 384-391 (1959)

8o) Sundberg, M., M.L. Kotovirta und E.L. Pesola:
Effect of the finnish sauna-bath on the urinary excretion of 17-OH-corticosteroids and blood eosinophil count in allergic and healthy persons.
Acta allergica 23, 232-239 (1968)

81) Swartz, S.L., R.G. Dluhy:
Corticosteroids: clinical pharmacology and therapeutic use
Drugs, 16, 238-255 (1978)

82) Takebe, K., C. Setaishi, M. Hirama, M. Yamamoto und Y. Horiuchi:
Effects of a bacterial pyrogen on the pituitary-adrenal axis at various times in the 24 hours.
J. Clin. Endocrin. 26, 437-442 (1966)

83) Träger, L.:
Steroidhormone
Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1977)

84) Wagner, H., E. Zierden, G. Baumeister, G. Wüst und W.H. Hauss:
Hemmung der Endoxin-, Hyperthermie- sowie Arginin-induzierten Wachstumshormonsekretion durch Somatostatin bei Normalpersonen und insulinpflichtigen Diabetikern.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1523-1528 (1975)

85) Watanabe, H., D.N. Orth und D.O. Toft:
Glucocorticoid receptors in mouse pituitary tumor cells. II. Nuclear binding.
Biochemistry 13, 332-337 (1974)

86) Wengner, E.:
Wirkungen kühler, indifferenter und heißer Vollbäder auf die Serumspiegel von Cortisol, Renin, Testosteron, T_3, T_4, TSH, FSH, Lh und HGH sowie auf weitere humorale und physiologische Parameter.
Med. Diss. München 1981.

87) West, C.D., A.W. Meikle:
Laboratory tests for the diagnosis of cushing's syndrome.
In: De Groot, L.J. (Ed.): Endocrinology, Vol 2, Page 1157-117
Grune & Stratton, New York 1979

88) Will, H., R. Aderjan, T. Winkler, B. Penke und P. Vecsei:
Radioimmunoassays of tetrahydrocortisone and tetrahydrocortisol in human urine.
Acta endocrin. 86, 369-379 (1977)

89) Wira, C.R. und A. Munck:
Glucocorticoid-receptor complexes in rat thymus cells. "Cytoplasmatic"-nuclear transformations.
J. Biol. Chem. 249, 5328-5336 (1974)

9o) Zierden, E., H. Wagner, H. Wüst, G. Baumeister, W.H. Hauss:
HCG, corticoids, insulin, and glucose in serum during exessive hyperthermia and effect of somatostatin in male volunteers.
Acta Endocrinol. 193, 73 (1975)

91) Zimmermann, W.:
Vergleich verschiedener Modifikationen der m-Dinitrobenzol-Reaktion auf 17-Ketosteroide.
Hoppe-Seyler-s Z. Physiol. Chem. 3oo, 141-146 (1955)

Zusammenfassung

12 gesunde männliche Versuchspersonen wurden in Wasser überwärmt, bei 6 Versuchspersonen ("Koll +2°C") kam es zu einem mittleren Anstieg der Rektaltemperatur um 1.33°C, bei der zweiten Gruppe ("Koll +3°C") um 2.11°C. Nur bei dem Kollektiv "Koll +3°C" wurde eine signifikante Zunahme plasmatischer Cortisolspiegel von 9,7o mg/1oo ml auf 19,57 mh/1oo ml beobachtet.

Im Vergleich zu den Vorruhewerten und zu den Kontrollversuchen bei thermisch indifferenter Immersion änderten sich die Exkretionswerte im Urin für Kreatinin, Cortisol, und die cortisolspezifischen Metabolite Tetrahydrocortisol (THF) und Tetrahydrocortison (THE) nicht. Auch das Verhältnis der Exkretionswerte von Cortisol, THF und THE blieb in etwa konstant.

Die Ausscheidung von 17-Keto-Steroiden nahm bei hyperthermer und bei indifferenter Immersion zu.

Die Ergebnisse widerlegen Spekulationen der älteren Literatur über eine vermehrte Exkretion von Cortisol und Cortisolmetaboliten bei Hyperthermie. Diese basierten im wesentlichen auf Bestimmungen der 17-Keto-Steroide. Analysen des THF und THE sind in diesem Zusammenhang bisher noch nicht beschrieben worden.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die in dem Fachbereich Humanmedizin der Universität Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Glucosteroidaler Metabolismus bei Hyperthermie, Untersuchungen im Überwärmungsbad" in der klinischen Abteilung für Physikalisch-Diätetische Therapie des Zentrums der Inneren Medizin (Leiter: Prof. Dr. med. K.Pirlet) unter der Leitung von Privatdozent Dr. med. M.Bühring ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher in keiner in- und ausländischen medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main den 15. April 1983

Wolfgang Böhle

Lebenslauf

Geboren wurde ich am 5.2.1952 in Neustadt/an der Weinstr. als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. jur. Karl Stöckle und dessen Ehefrau Juliane, geb. Bress.

Nach mehreren Umzügen meiner Eltern (Hannover, Düsseldorf, Stuttgart) wohnten wir seit 1965 in Frankfurt/Main. Hier besuchte ich das Carl-Schurz-Gymnasium und legte 1972 das Abitur ab.

Nach vier Semestern Elektrotechnikstudium an der TU-Darmstadt erhielt ich 1974 die Zulassung zum Medizinstudium der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt.

Approbation zum Arzt im Herbst 1981, seither bin ich tätig als Zeitsoldat im Bundeswehr-Krankenhaus Ulm auf der Inneren Abteilung, ab März 1983 Truppenarzt in Meßstetten auf der Schwäbischen Alb.

Meßstetten, Mai 1983

Wolfgang Stöckle